

ANNEE 1937

THÈSE

N° 836

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Jean, Louis BOYER

Né le 20 Mai 1908, à PARIS (Seine)

Interne des Hôpitaux de Paris

OSTÉOSE CANCÉREUSE DIFFUSE
ET
RÉACTIONS PARATHYROÏDIENNES

Président : M. LEMIERRE, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE
2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

—
1937

ANNEE 1937

THÈSE

N° _____

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Jean, Louis BOYER

Né le 20 Mai 1908, à PARIS (Seine)

Interne des Hôpitaux de Paris

OSTÉOSE CANCÉREUSE DIFFUSE ET RÉACTIONS PARATHYROÏDIENNES

Président : M. LEMIERRE, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1937

I. — Professeurs

Anatomie	MM. ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	N
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL.
	LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	Marcel LABBE.
	CLERC.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMERRE.
	CUNEO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GREGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	LEVY-SOLAL.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	BEZANCON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique cardiologie	LAUBRY.
Professeurs sans chaire	HOVELACQUE.
	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.

II. — Agrégés en exercice

MM.	MM.
AMELINE	DE GAUDART
BARIETY	D'ALLAINES
BENARD Henri.	DE GENNES
BERNARD Et.	GAYET
BESANCON (J.).	GIROUD
BOULIN	HAGUENAU
BULLIARD	HALPHEN
CATHALA	HAZARD
COSTE	HUGUENIN
FEY	JOANNON
DOGNON	LACOMME
FUNCK	LANTUEJOUL
BRENTANO	LAROCHE Guy.
GASTINEL	LELCNG
GAILLARD	
CHEVALLIER	
	Pathologie chirurgicale.
	Pathologie médicale.
	Physiologie.
	Histologie.
	Pathologie médicale.
	Oto-rhino-laryngologie.
	Pharmacologie.
	Anatomie pathologique
	Hygiène.
	Obstétrique.
	Obstétrique.
	Pathologie médicale
	Pathologie médicale.



MM.	
LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
LEVY (M ^{ne} J.)	Pharmacologie.
LEVY-VALENSI	Neurologie et Psychiatrie.
MENEGAUX	Pathologie chirurgicale.
MOLLARET	Pathologie médicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET	Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
OBERLING	Anatomie pathologique.
PETIT-DUTAILLIS	Pathologie chirurgicale.

MM.	
PIEDELIEVRE	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
RENARD (L.)	Ophtalmologie.
RICHEL	Physiologie.
SANNIE	Chimie biologique.
SENEQUE	Pathologie chirurgicale.
TROISIER	Pathologie expérimentale.
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale.

III. — Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens

MM.	
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT	Physiologie.

MM.	
LARDENNOIS	Pathologie chirurgicale.
LEROUX	Anatomie pathologique.
VAUDESCAL	Obstétrique.

IV. — Agrégés chargés de cours de clinique annexe à titre permanent

MM.	
ALAJOUANINE	Clinique médicale.
AUBERTIN	
FRULE	
CHABROL	
DONZELOT	
DUVOIR	
LIAN	
PASTEUR	
VALLERY-RADOT	
SEZARY	

MM.	
BASSET	Clinique chirurgicale
BROCQ	
CADENAT	
GATELLIER	
MOURE	
QUENU	
SCHWARTZ	
VELTER	Clinique obstétricale
ECALLE	
METZGER	

V. — Chargés de cours

MM.	
CHAILLET-BERT, agrégé	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HAILE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA MERE (*in memoriam*)

A MON PERE

A MA FEMME

A TOUS LES NOTRES

A NOS AMIS

A Monsieur le Professeur LEMIERRE

Professeur de Clinique des Maladies Infectieuses

Membre de l'Académie de Médecine

*Qui nous a fait le grand honneur de
présider notre thèse. Nous l'en remer-
cions vivement et nous le prions d'agréer
l'expression de notre gratitude et de notre
respectueuse admiration.*

A Monsieur le Professeur agrégé Etienne BERNARD

Médecin des Hôpitaux

*Qui a bien voulu nous faire l'honneur
de nous confier ce sujet de thèse. Nous
lui témoignons notre profonde reconnais-
sance pour sa grande bienveillance et
pour l'enseignement très précieux que
nous lui devons.*

A Monsieur le Docteur Ch. FLANDIN

Médecin de l'Hôpital Saint-Louis

Dont nous admirons le bon sens clinique et le paternel attachement qu'il porte à ses élèves. Nous sommes heureux de pouvoir lui témoigner notre affectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Docteur ARMAND-DELILLE

Médecin de l'Hôpital des Enfants-Malades

En reconnaissance de tout ce qu'il nous a appris pendant notre séjour dans son service. Qu'il croie à notre grande déférence et à notre très sincère reconnaissance.

A Monsieur le Docteur TZANCK

Médecin de l'Hôpital Saint-Louis

*Qui nous a fait aimer la dermatologie
et nous a guidé dans bien des problèmes
médicaux. Nous lui adressons notre res-
pectueux hommage.*

A Monsieur le Professeur agrégé R. BOULIN

Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine

*Nous avons cherché à profiter le plus
possible de son enseignement clair et pré-
cis et nous lui adressons notre vive re-
connaissance.*

A Monsieur le Docteur G. BASCH

Médecin des Hôpitaux

*Nous sommes heureux d'avoir profité
de son enseignement pendant notre trop
court séjour dans son service. Nous le
prions d'agréer nos sentiments de respec-
tueuse gratitude.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

*Nous leur adressons nos remerciements
pour tout ce qu'ils nous ont appris et nous
les prions de croire à notre profonde re-
connaissance.*

Stage

Monsieur le Professeur F. BEZANÇON 1927.

Monsieur le Professeur LEJARS (*in memoriam*), 1928.

Monsieur le Docteur Félix RAMOND, 1928.

Externat

Monsieur le Docteur Félix RAMOND, 1929.

Monsieur le Docteur TREMOLIERES, 1930.

Monsieur le Docteur APERT, 1931.

Monsieur le Docteur TZANCK, 1932.

Monsieur le Docteur FLANDIN, 1933.

Internat

Monsieur le Professeur agrégé Etienne BERNARD.

Monsieur le Professeur agrégé R. BOULIN.

Monsieur le Docteur A. TZANCK.

Monsieur le Docteur P. ARMAND-DELILLE.

Monsieur le Docteur BASCH.

Monsieur le Docteur FLANDIN.

A Messieurs les Docteurs BENDA, ESCALIER,
MICHAUX, LENEGRÉ

Médecins des Hôpitaux

A Messieurs les Docteurs POUMEAU-DELILLE,
RICHON, FERRAND, RAGU, BREHIER, SIDI,
CHENE, LESTOCQUOY, MONDET, DURUY.

Mademoiselle P. GAUTHIER-VILLARS.

A MES CAMARADES D'INTERNAT

A TOUS MES AMIS, ETUDIANTS ET EXTERNES

Introduction

C'est en 1844 que Rokitansky signala le premier cas de carcinomatose osseuse métastatique à forme ostéoporotique, et seulement en 1891 que Recklinghausen décrivit la forme condensante.

Les rapports entre les affections osseuses et les anomalies des parathyroïdes n'ont été connus que depuis quelques années. Ces glandes, en effet, n'ont été découvertes qu'en 1880 par Sandstroëm. Gley (1891) et Moussu (1893) abordèrent leur étude physiologique et les différencièrent de la glande thyroïde.

Mais on ignorait encore le rôle des parathyroïdes dans le métabolisme du calcium. C'est tout à fait par hasard, au cours d'une autopsie systématique d'un malade atteint d'ostéite déformante, qu'Askanazy remarqua la présence d'un adénome parathyroïdien (1904). Deux ans après, Erdheim constata des altérations dentaires chez le rat après parathyroïdectomie. Puis il trouva une hyperplasie parathyroïdienne dans le rachitisme, et la considéra comme une hypertrophie de travail destinée à limiter les lésions osseuses.

La théorie de l'hypertrophie compensatrice fut adoptée jusqu'à la retentissante publication de Mandl (1926). Cet auteur rapporta l'observation d'une os-

téite fibro-kystique de Recklinghausen, qui avait résisté à l'opothérapie spécifique mais qui avait été très améliorée par l'ablation d'un adénome parathyroïdien. La théorie d'Erdheim se trouva donc détruite, du moins dans les cas d'ostéite fibreuse et de nombreux chirurgiens confirmèrent la communication de Mandl. On aboutit donc à la notion d'une « ostéose parathyroïdienne » (Lièvre) causée par un hyperfonctionnement parathyroïdien guérie par l'ablation de l'adénome et reproduite expérimentalement chez l'animal par des injections de parathormone de Collip.

Les rapports de la parathyroïde et des autres affections osseuses ont été étudiés, notamment dans le rachitisme, la maladie de Paget, l'ostéomalacie et les cancers généralisés des os.

C'est Klemperer qui, le premier, en 1923, signala la présence d'une hyperplasie parathyroïdienne chez une malade atteinte de métastases osseuses multiples secondaires à un cancer du sein. Barr et Bulger en 1930 firent les mêmes constatations chez une malade atteinte de myélome multiple.

En mars 1935, nous avons rapporté avec M. le Professeur Etienne Bernard, Porge et Mlle Gauthier-Villars, l'observation d'une hyperplasie parathyroïdienne chez une femme atteinte de cancer généralisé des os, secondaire à un squirrhe du sein. A la même époque, Welti, R. Huguenin et Placa communiquèrent un cas analogue. Enfin en février 1936, Bérard, Martin, Ponthus constatèrent également une hyperplasie

parathyroïdienne et adoptèrent le terme d'ostéose cancéreuse diffuse que nous avons proposé pour désigner ces métastases généralisées au squelette.

Nous allons relater successivement ces observations, décrire l'ostéose cancéreuse diffuse, étudier la physiologie des parathyroïdes et essayer d'expliquer leurs modifications dans cette affection.



Fig. 1. — Aspect radiologique de l'ostéose cancéreuse diffuse.
(Les clichés 1 à 7 ont été mis obligeamment à notre disposition
par MM. Masson et Cie, éditeurs de la *Presse Médicale*).



Fig. 2. — Ostéose cancéreuse du fémur.

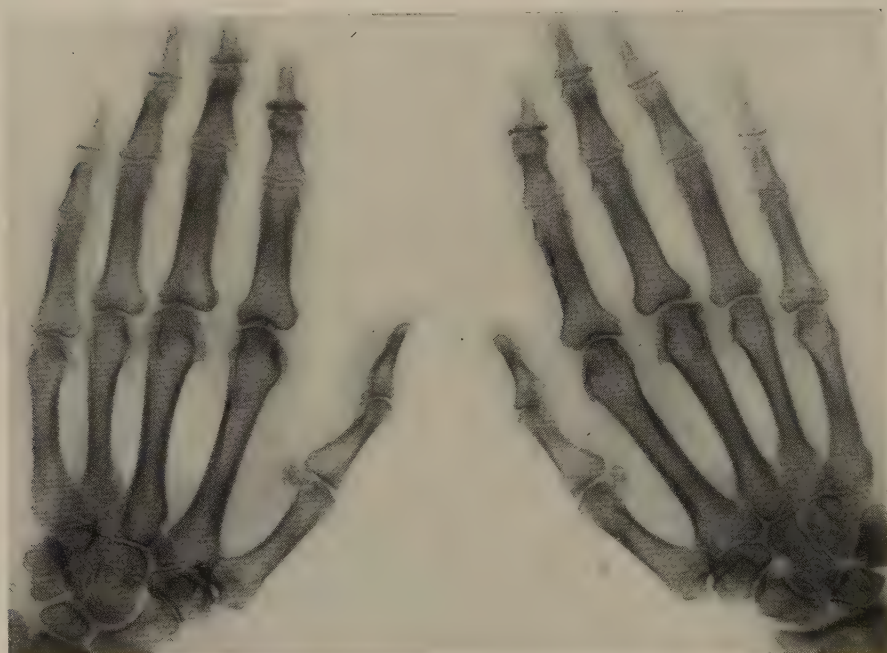


Fig. 3. — Noter l'intégrité du tissu osseux au niveau des zones distales.

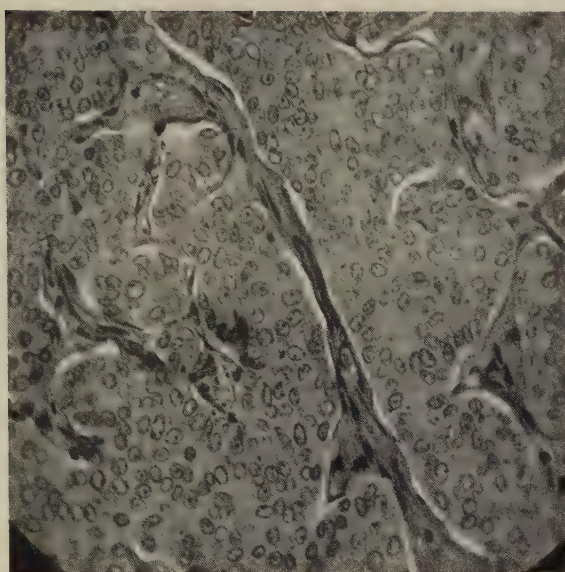


Fig. 4. — *Biopsie d'un pçtit noyau sous-cutané pré-mammaire. Epithélioma cylindrique tubulé végétant entre deux travées conjonctives denses.*



Fig. 5. — *Squirrhe mammaire ; pièce d'autopsie.*

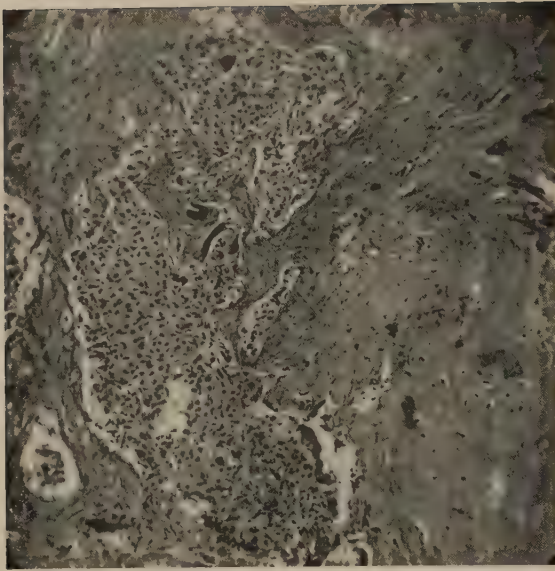


Fig. 6. — *Métastase osseuse*. Nodule métastatique dans un tissu osseux remanié ; noter les nombreux myéloplaxes et la présence de tissu fibreux.

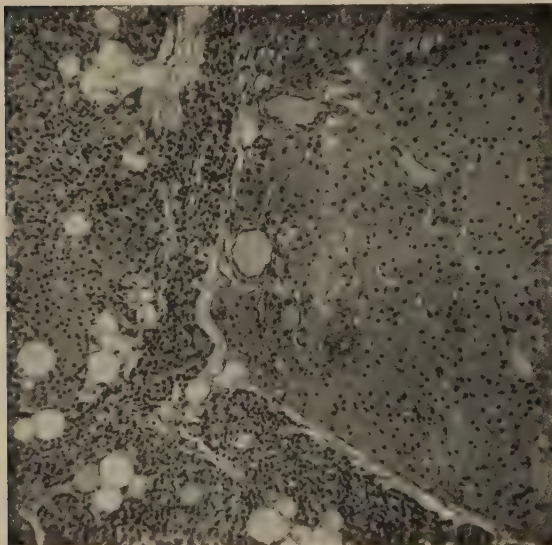


Fig. 7. — *Parathyroïde*. Noter la zone d'hyperplasie avec cellules claires volumineuses formant un nodule bien limité.

Observations d'ostéoses cancéreuses diffuses avec hyperplasie parathyroïdienne

Nous avons eu la chance d'observer dans le Service du Professeur agrégé Etienne Bernard un cas d'ostéose cancéreuse diffuse avec hyperplasie parathyroïdienne dont voici l'observation :

Obs. I. — Mme Vic..., âgée de 74 ans, entre à l'hospice d'Ivry, le 23 octobre 1934, pour une fracture du col du fémur survenue après un traumatisme minime.

Quand nous l'observons, son état de cachexie est tel que son interrogatoire est difficile. Nous apprenons toutefois que depuis « très longtemps » la malade avait remarqué au niveau de son sein droit une petite masse très dure, qui est demeurée indolore et qui ne l'a pas inquiétée. D'autre part, elle se plaignait depuis plusieurs mois de douleurs diffuses, vagues au début, plus vives ensuite et qui ont été surtout marquées au niveau du thorax, des lombes, du sternum, de l'épaule droite, de la hanche droite, enfin, au siège de sa fracture.

Surtout, il s'agit d'une malade pâle, amaigrie, asthénique.

L'examen montre d'emblée, à droite, les signes d'une fracture du col du fémur (raccourcissement du membre, rotation externe, adduction). On constate également une fracture du sternum, marquée par une voussure et une dépression douloureuse au palper. Le thorax semble raccourci (par suite du tassement vertébral et du che-

vauchement des deux fragments du sternum). La palpation des différents points du squelette permet de déceler des zones douloureuses ; par contre, on ne peut mettre en évidence une altération du relief normal des os.

Au niveau du quadrant supéro-interne du sein droit, on sent une masse assez petite, mais très dure, mal limitée, rétractant un peu le mamelon, adhérente à la peau, qui présente une ulcération torpide, et à son voisinage, un petit noyau sous-cutané qui sera prélevé pour biopsie. On n'observe aucune adénopathie.

Le foie n'est pas augmenté, un certain degré de ptose permet de sentir son bord inférieur qui est lisse et régulier. La rate n'est pas perceptible. Les bruits du cœur sont un peu assourdis et rapides, la tension artérielle est abaissée. Rien à signaler aux poumons et au système nerveux.

Formule sanguine :

Globules rouges (légère anisocytose)	3.250.000
Globules blancs	6.800
Polynucléaires neutrophiles	59,5
Polynucléaires éosinophiles	2
Grands mononucléaires	2
Moyens mononucléaires	30
Lymphocytes	5
Myélocytes neutrophiles	1,5

Dosage de la calcémie : 192 mgr. par litre au lieu de 100 chiffre moyen normal.

Dosage de la phosphatémie : 190 mgr. par litre au lieu de 35. Toutefois nous faisons de très grandes réserves sur ce chiffre, le sang n'ayant pu être prélevé que peu de temps avant la mort.

Etude radiologique du squelette :

Sur les clichés l'on constate une ostéoporose impressionnante. Il existe une généralisation d'images claires, arrondies ou ovalaires qui, en de nombreux points, fu-

sionnent. Les zones les plus atteintes sont les vertèbres lombaires, le bassin, en particulier le sacrum, les ailerons iliaques, l'épiphyse fémorale supérieure (fig. 1) ; les trochanters notamment sont creusés de cavités géantes (fig. 2). Les vertèbres dorsales et les côtes sont presque transparentes. Au crâne l'on constate une dizaine de taches arrondies grosses comme des noisettes. Quant aux zones distales des membres (jambes et pieds, avant-bras et mains) elles sont respectées et l'architecture des travées osseuses y apparaît très normale, sans ostéoporose (fig. 3). La forme des os est respectée.

En aucun point, même aux zones les plus atteintes, l'os n'est ni soufflé, ni déformé. Le périoste est intact.

Evolution : Accentuation progressive de la cachexie.

Au bout de trois semaines, la malade meurt après avoir présenté pendant deux jours une élévation thermique et de la toux.

Autopsie : Le 14 novembre 1934.

Foie : petit : 500 grammes. Aspect et consistance normaux. Aucun noyau métastatique.

Rate : 70 grammes, aspect normal ; pas de métastase.

Reins : 65 grammes chaque ; aspect normal ; un peu de sable dans le bassin.

Surrénales : d'apparence normale.

Utérus, ovaire semblent normaux.

Estomac, intestin, pancréas semblent normaux. Aucune adénopathie.

Cœur : 230 grammes, d'apparence normale, pas d'athérome, valvules souples.

Poumons : pas de nodules cancéreux, aspect de broncho-pneumonie banale à chaque base. Deux petits ganglions trachéo-bronchiques ont été prélevés.

Corps thyroïde : d'aspect normal, enlevé entièrement avec les parathyroïdes.

Cerveau : aspect normal. Hypophyse normale.

Tumeur du sein : prélevée. Un ganglion axillaire droit, profond et haut situé, a été disséqué et prélevé. On a prélevé également un ganglion axillaire gauche.

Système osseux : On prélève le plastron sterno-costal, on y observe la fracture du sternum, les os sont très friables, surtout par places, donnant l'impression d'être cariés ; çà et là, des zones laissent sourdre un liquide laiteux ; quand on enfonce le stylet, quelques suffusions hémorragiques noirâtres.

Crâne : normal à l'inspection, un fragment est prélevé.

Vertèbres : deux fragments sont prélevés au niveau des vertèbres dorsales.

Examen histologique :

La tumeur mammaire (fig. 5) a été examinée sur un fragment prélevé à l'autopsie. Ce fragment est formé d'un tissu fibreux très dense, limitant les alvéoles de taille variable où subsistent des cellules tumorales plus ou moins rétractées, d'examen difficile du fait de la cadavérisation. En profondeur, une plage de tissu adipeux est envahie par quelques boyaux néoplasiques bien reconnaissables. La topographie générale du squirrhe le plus typique et les caractères cytologiques de la tumeur sont aisément visibles sur un nodule métastatique, seul fragment prélevé par biopsie au niveau d'un noyau sous-cutané péri-costal. On y voit des lobules arrondis ou ovalaires plus ou moins étendus, formés de cellules à cytoplasme clair, à noyau volumineux. Les plus petits de ces lobules sont centrés par une plage claire de type pseudo-glandulaire net ; les plus volumineux sont des amas pleins, à contour irrégulier, végétant dans un stroma fibreux dense.

La comparaison de ces deux aspects, topographique et cytologique, impose le diagnostic d'épithélioma glandulaire du sein, ayant tous les caractères du squirrhe.

Un ganglion lymphatique prélevé dans l'aisselle ne montre pas trace d'envahissement métastatique. Ce caractère négatif appartient également aux divers prélèvements qui ont été faits sur les viscères (foie, rate, pancréas, poumon, intestin) et sur les ganglions médiastinaux ou péri-aortiques. Les lésions notées sur ces divers organes ne méritent guère de mention particulière, sauf la stase œdémateuse et congestive du poumon qui était assez marquée.

Les lésions osseuses (fig. 6) ont été étudiées sur des prélèvements faits au niveau du crâne, d'une vertèbre et d'une côte. De même aspect sur tous les fragments, elles ont les caractères suivants :

Le périoste est conservé partout où il apparaît, au-dessous de lui quelques lamelles osseuses normales persistent, puis de volumineux nodules néoplasiques remplacent le tissu osseux, ayant les mêmes caractères généraux que la tumeur mammaire. Les cellules tumorales sont incluses dans les alvéoles conjonctives grêles qui, à la périphérie de chaque nodule, sont mal limitées et passent par transition insensible à des zones de tissu osseux très remanié. Dans ces zones c'est le tissu fibreux qui domine ; les lamelles osseuses sont détruites, bordées par de nombreuses myéloplaxes ; on voit aussi quelques lamelles ostéoïdes bien visibles, de contour irrégulier, qui abondent surtout au niveau du prélèvement vertébral.

Le corps thyroïde a été prélevé dans la région des parathyroïdes ; il apparaît creusé de vésicules de taille variable, parfois franchement distendues, séparées par des travées fibreuses denses. Une des parathyroïdes intéressées par les coupes est normale ; l'autre présente une zone d'hyperplasie manifeste. Les cellules glandulaires y sont volumineuses, franchement éosinophiles, creusées de petites vacuoles claires de type spongiocy-

taire. Cet aspect est très visible en un point dans une zone limitée, sous-capsulaire (fig. 7) ; dans le reste de la glande de petits îlots également éosinophiles alternent avec des cordons cellulaires séparés par des cellules adipeuses. Cette hyperplasie, qui n'est que partielle et ne modifie pas le contour général de la glande, tranche nettement avec l'aspect du parenchyme voisin ; elle manque complètement sur la parathyroïde opposée.

En résumé, l'examen histologique des pièces d'autopsie et de la biopsie nous a montré la présence :

D'un épithélioma mammaire, de type glandulaire, très riche en tissu fibreux comme c'est la règle dans les squirrhes communs ;

De métastases multiples des os, voisinant avec des lésions d'ostéite fibreuse ;

D'une hyperplasie parathyroïdienne marquée ;

Et l'absence de toute métastase viscérale ou ganglionnaire.

En résumé, il s'agit d'une femme de 74 ans, atteinte depuis longtemps d'un squirrhe mammaire et qui, à l'exclusion d'un petit nodule sous-cutané péri-costal et juxta-tumoral, ne présentait que des métastases osseuses. L'absence, constatée macroscopiquement et histologiquement, de toute autre propagation néoplasique, rend très pur ce cas d'ostéose cancéreuse diffuse. C'est, en effet, cette affection qui domine tout le tableau clinique.

Nous soulignons l'hyperplasie parathyroïdienne associée à l'hypercalcémie. Nous regrettons de n'avoir pas pu suivre longtemps la malade, ce qui nous aurait permis d'étudier plus complètement son sang, de répéter les dosages de calcium et de phosphore, de

pratiquer celui de la phosphatase ainsi que le bilan calcique.

Néanmoins nous avons pu fournir une étude anatomo-clinique complète et d'ailleurs nous pouvons en partie combler les quelques lacunes qu'elle comporte grâce aux cas suivants.

Obs. 11. — *Paul Klemperer*, en 1923, rapporta la première observation d'ostéose cancéreuse avec anomalie parathyroïdienne.

Il avait suivi une femme de 49 ans qui, dix-huit mois auparavant, avait eu une ablation des deux seins pour cancer et qui se plaignait depuis quelques mois de douleurs diffuses, surtout lombaires. Des radiographies firent porter le diagnostic de métastases osseuses multiples.

Un examen hématologique donna les résultats suivants :

Globules rouges	2.100.000
Hémoglobine	14 %
Globules blancs	3.800
Nombreux myéloblastes.	

La mort survint au bout de trois mois. A l'autopsie, il constata de nombreuses métastases, surtout pulmonaires. La colonne vertébrale se coupait au couteau comme du cartilage. Sur le fémur droit, il trouva des nodules rétrécissant la corticale et détruisant le tissu spongieux de l'épiphyse. D'autres métastases siégeaient au crâne et au sternum. Les parathyroïdes semblaient normales, sauf l'inférieure gauche qui était remplacée par une tumeur réniforme dense et ferme de $30 \times 5 \times 3$ mm. entièrement séparée du corps thyroïde.

Examen histologique :

Poumon : adénocarcinome.

Os : dans les coupes vertébrales, il existe des zones où la destruction osseuse est presque complète. Le tissu normal est remplacé par des cellules cancéreuses. En d'autres points, il note la présence de nombreuses lacunes de Howship dans lesquelles on voit de nombreuses cellules géantes et çà et là quelques boyaux cancéreux. Enfin il signale également la présence de tissu fibreux assez abondant et de quelques plages de tissu ostéoïde.

Parathyroïdes :

Les parathyroïdes sont très vascularisées. Leurs cellules, disposées généralement en cordon, sont de deux ordres : les cellules principales, de taille moyenne, avec gros nucléole et zone cytoplasmique étroite ; les cellules éosinophiles (ou de Welsh), plus grandes, avec un large protoplasme rouge sombre et petit nucléole bleu clair.

Ces éléments sont parfois isolés, parfois groupés en alvéoles contenant dans quelques cas une substance colloïde.

Fait important, la tumeur située à la place de la parathyroïde inférieure gauche avait la même structure que les trois autres glandes, si bien que l'auteur pensait qu'il s'agissait d'une hyperplasie plutôt que d'une tumeur proprement dite.

Ovaire et corps thyroïde : métastases cancéreuses.

La pituitaire, au contraire, présentait un envahissement de son lobe postérieur. Son lobe antérieur était intact ; l'auteur remarque à ce sujet l'absence de trouble du débit urinaire.

En résumé : il s'agit de la première observation connue d'ostéose cancéreuse diffuse avec hyperplasie parathyroïdienne, qui se différencie de notre cas par

son hypertrophie glandulaire beaucoup plus considérable, par la présence de métastases viscérales et de tumeur du lobe postérieur de l'hypophyse. Toutefois, la diffusion, les caractères de lésions osseuses sont analogues, et principalement les troubles histologiques du tissu osseux qui sont de deux ordres : d'une part, infiltration et destruction par des cellules cancéreuses, d'autre part, production de tissu fibreux et ostéoïde, qui justifie, selon l'auteur, le terme d'ostéomalacie carcinomateuse.

Obs. 111. — En 1930, Barr et Bulger, au cours d'un travail d'ensemble, rapportèrent une observation fort intéressante de myélome multiple généralisé avec hyperplasie parathyroïdienne surtout décelée histologiquement.

Il s'agissait d'une femme de 46 ans, bien portante jusqu'en 1925, et qui à cette date se plaignit de fatigue, d'asthénie croissante, de pesanteur siégeant dans la région lombaire et l'épaule droite. Elle fut traitée trois ans après par des rayons ultra-violets qui améliorèrent sa pâleur, mais non son asthénie.

En 1929, les auteurs constatèrent un état anémique, un amaigrissement important (22 kgs), une forte hépatomégalie sans splénomégalie, une hyporéflexivité tendineuse. Il n'y avait aucune déformation osseuse. Le cœur était régulier et rapide, la tension un peu faible (11 1/2-7). Il n'y avait pas d'artério-sclérose périphérique.

La formule sanguine donna les résultats suivants :

Globules rouges	3.250.000	
Hémoglobine		48 %

Globules blancs	6.800
Polynucléaires	48 %
Lymphocytes	32 %
Eosinophiles	2 %
Forme de tranchée	2 %
Grands mononucléaires	12 %

Enfin, il existait une fièvre oscillant entre 37 et 39° sans tuberculose pulmonaire.

Les radiographies montrèrent une raréfaction ponctuelle de toutes les vertèbres lombaires et un aspect aréolaire des os, surtout du rachis. Les autres parties du squelette, sauf les côtes, paraissaient indemnes.

L'on pensa à un cancer généralisé aux os.

La réaction de Bence Jones fut négative.

En 1928 la calcémie s'éleva à 160 mgr. par litre, alors que la phosphorémie était à 37 mgr. La balance calcique fut négative, et l'élimination urinaire exagérée. Peu à peu s'installa une insuffisance rénale. Les urines normales auparavant devinrent albumineuses. L'urée sanguine s'éleva à 0 gr. 70 et l'élimination de la phénol-sulfone phtaléine fut moins importante dans les deux premières heures.

Huit jours avant sa mort, la calcémie s'éleva à 178 mgr. à la suite peut-être d'une trop grande quantité de calcium ingéré, la cachexie et les troubles cardiaques apparurent. Les auteurs se demandèrent s'ils n'étaient pas dus à l'hypercalcémie. Une tentative d'administration de phosphate neutre de soude, pratiquée en vue de faire baisser la calcémie, resta sans conclusion, car la malade mourut peu après.

A l'autopsie, l'on constata des lésions de broncho-pneumonie terminale ; des calculs biliaires, quelques adénomes thyroïdiens.

Sur les trois parathyroïdes découvertes, la plus grande mesurait 11×5 mm. Mais l'examen histologique

fournit des renseignements du plus haut intérêt. En effet, la structure glandulaire restait normale, mais les cellules étaient volumineuses et vasculaires. L'auteur conclut à un hyperfonctionnement.

L'examen des os prouva qu'il s'agissait de myélome à plasmazellen.

Fait important, il existait des calcifications métastatiques en trainées surtout périvasculaires dans les poumons et la muqueuse gastrique. Le rein présentait des lésions de dégénérescence chronique avec fibrose. Les dépôts calciques étaient surtout dans la zone pyramidale et parfois le long des vaisseaux.

En résumé, il s'agit d'une malade atteinte de myélome multiple avec hypercalcémie, hyperplasie parathyroïdienne légère, démontrable surtout histologiquement, et avec dépôt calcaire dans les poumons, l'estomac et les reins. Ces derniers étaient atteints de dégénérescence. L'auteur conclut à une réaction parathyroïdienne secondaire à la décalcification néoplasique.

Obs. IV. — En mars 1935, A. Welte, René Huguenin et Alex Placa rapportèrent une observation d'hyperplasie parathyroïdienne dans une ostéose cancéreuse.

Il s'agissait d'un homme de 40 ans qui leur avait été adressé en septembre 1934 avec le diagnostic d'ostéite fibro-kystique de Recklinghausen, en vue d'une parathyroïdectomie.

Le début de l'affection remonte à 1932. Il s'effectua par des douleurs, qui s'accrochèrent en automne 1933. A cette date un examen radiologique aurait été négatif.

En janvier 1934 on porta le diagnostic de coxalgie. Cinq mois après le malade partit à Berck, où l'on constata sur les radiographies des géodes kystiques du bassin, des fémurs, des dernières lombaires. Une biopsie pratiquée en dehors des auteurs sembla confirmer le diagnostic d'une maladie fibro-kystique de Recklinghausen, ainsi qu'une hypercalcémie qui donna le chiffre de 137 0/00.

Le malade fut examiné pour la première fois par les auteurs en septembre 1934. Il était cachectique, présentait une hépatomégalie importante, le cœur et les poumons étaient cliniquement normaux, ainsi que les testicules, la prostate et le corps thyroïde. La calcémie s'élevait à 138 mgr. 0/00.

Les auteurs écartèrent le précédent diagnostic grâce à l'examen radiologique (en effet les géodes étaient bien limitées sans zone de décalcification progressive) et surtout grâce aux considérations histologiques.

La biopsie trochantérienne était certes très trompeuse. On y constatait une image de destruction osseuse qui pouvait à la rigueur être compatible avec la maladie de Recklinghausen. On y voyait des travées osseuses fragmentées, amincies, comme résorbées par un processus d'ostéolyse simple, mais les ostéoclastes et les travées fibreuses étaient beaucoup plus rares que dans cette affection. La congestion vasculaire était intense.

C'est en effet la biopsie pubienne qui démontra la présence d'un néoplasme constitué par des lobules ou des travées épithéliomateuses contenues dans des logettes conjonctives assez épaisses réalisant souvent de véritables plages fibreuses. L'os était presque complètement détruit, mais par ostéoclasie. Il n'y avait pas de zone ostéoïde, pas de trouble vasculaire intense. Ça et là on notait des hémorragies.

En novembre 1934, les auteurs, afin de ne pas mécon-

naître une tumeur parathyroïdienne, explorèrent à l'anesthésie locale le corps thyroïde, les parathyroïdes droites, l'inférieure gauche qui furent trouvées normales. Par contre ils prélevèrent la parathyroïde supérieure gauche qui était légèrement hypertrophiée (8×5 mm.), de couleur brun chamois, sans graisse.

L'histologie montra une nette hyperplasie, constituée surtout par des cellules claires, mais les cellules éosinophiles n'étaient pas rares. La glande était compacte, de type infantile, avec quelques vésicules adipeuses. En un point ils notèrent la probabilité d'un éclatement de la capsule, analogue aux cas observés par Oberling dans ses expériences sur les poules.

Les auteurs conclurent à une hyperplasie et non à un adénome.

L'affection évolua progressivement, mais assez lentement, et en février 1935 l'état général était extrêmement mauvais ; des douleurs intolérables, des escarres étaient apparues.

En résumé, il s'agit d'un malade atteint d'ostéose cancéreuse diffuse avec hypercalcémie et réaction parathyroïdienne, dont le diagnostic, particulièrement difficile avec l'ostéite fibro-kystique de Recklinghausen, a pu être affirmé grâce à une biopsie qui s'avéra du plus haut intérêt, comme le font remarquer les auteurs.

L'examen histologique du fragment trochantérien montra un aspect rappelant grossièrement l'ostéite fibro-kystique et celui du prélèvement pubien décela une métastase épithéliomateuse.

Nous ne voyons pas mentionnés dans l'observation les dosages de phosphore et de la phosphatase. Mal-

gré l'absence d'autopsie, qui aurait permis de découvrir le cancer primitif et nous aurait assuré de l'absence de lésions glandulaires associées (hypophysaires notamment), nous trouvons cette observation fort intéressante. En effet, elle nous montre bien les difficultés du diagnostic entre l'ostéose cancéreuse diffuse et la maladie fibro-kystique de Recklinghausen. Enfin l'étude histologique complète nous sera très utile ultérieurement.

Obs. V. — E. Bérard, J.-F. Martin et P. Ponthus, en février 1936, rapportèrent l'observation suivante :

Il s'agissait d'une femme de 38 ans opérée trois ans avant d'un cancer du sein. Un an après l'ablation apparurent des douleurs pelviennes qui nécessitèrent son hospitalisation.

Des radiographies montrèrent les signes classiques de métastases cancéreuses : géodes à l'emporte-pièce avec conservation des contours osseux et absence de modification ostéopériostique secondaire. Elles siégeaient principalement sur les vertèbres lombaires (dont les disques étaient intacts) et sur la crête iliaque.

Mais à côté de ces lésions typiques il existait des troubles osseux différents consistant en une destruction de la structure osseuse ; la trame normale était remplacée par une série d'images localisées de décalcification. Il n'y avait aucune anomalie des contours osseux, aucune réaction ostéopériostique, ces images intéressaient le bassin (excepté la crête iliaque), le segment dorsal et cervical de la colonne vertébrale, les deux fémurs (extrémité supérieure), plusieurs côtes, les omoplates et les têtes humérales.

La calcémie était à 0,102, 0,109, 0,112.

La phosphorémie (phosphore inorganique) à 0,027 (au lieu de 0,029 à 0,044).

Le dosage des phosphatases n'a pu être fait.

La mort survint en octobre 1935.

Divers prélèvements ont été effectués pour examens.

Sein : épithélioma mammaire typique et métatypique.

Ganglion presque complètement constitué de cellules néoplasiques analogues aux précédentes.

Nodules sous-cutanés : envahis par d'innombrables cellules cancéreuses isolées.

Vertèbre et clavicule : il ne reste que quelques travées osseuses grêles ; d'autres sont en voie d'ostéolyse ; d'autres sont décalcifiées, privées de cellules osseuses et se confondant avec les travées de collagène. Il n'y a aucun signe de reconstitution osseuse. Entre les lamelles osseuses, se trouvent des zones fibreuses où l'on voit des formations épithéliomateuses analogues aux précédentes.

Au trochanter, au contraire, l'aspect est tout différent. A ce niveau il n'y a pas de trace de lésion cancéreuse. Les travées osseuses sont rares et isolées dans une atmosphère graisseuse où l'on trouve çà et là des éléments myéloïdes ; là aussi il n'y a pas trace de reconstruction osseuse.

Les parathyroïdes frappent d'emblée par leur aspect dense et charnu et sont constituées par des cellules claires faiblement acidophiles. Les cellules éosinophiles sont assez nombreuses et se groupent parfois en petits nodules adénomateux microscopiques.

Les auteurs ne notent ni l'état des viscères, ni celui des glandes (hypophyse notamment).

En résumé, il s'agit de métastases osseuses diffuses secondaires à un cancer du sein avec une augmenta-

tion du rapport calcémie phosphorémie: 4, 1 au lieu de 2 à 3, et hyperplasie parathyroïdienne.

Radiologiquement et histologiquement, les lésions sont de deux ordres : d'une part, des lésions néoplasiques typiques; d'autre part, des lésions différentes, secondaires, pour lesquelles l'auteur adopte notre terme d'ostéose cancéreuse diffuse.

Cas du Professeur Carnot

A ces cas d'ostéose cancéreuse diffuse avec hyperplasie parathyroïdienne, nous opposerons une très curieuse observation du Professeur Carnot :

Il s'agissait d'une malade opérée en 1916 d'un épithélioma du sein. Neuf ans après une période d'excellente santé apparurent des douleurs lombaires et sciatiques. Les radiographies décelèrent des métastases osseuses. L'année suivante survinrent des nodules sous-cutanés néoplasiques, vérifiés histologiquement par le Docteur Leroux. En même temps la généralisation osseuse s'accrut (extension des lésions, décalcification, télescopage vertébral, avec densification de la cinquième lombaire). Chose étonnante, on assista à ce moment à la disparition de plusieurs petites tumeurs néoplasiques cutanées grosses comme un pois, comme s'il y avait « lyse de certaines métastases néoplasiques ». En même temps d'autres nodules apparurent ailleurs.

Fait surprenant, en même temps que la décalcification, apparurent des phénomènes de tétanie avec laryngospasme et œsophagospasme, empêchant toute alimentation. « Peut-être ce processus spasmophile était-il en relation avec les variations du métabolisme calcique

occasionné par la décalcification étendue », écrit le Professeur Carnot.

La mort survint en 1927, au cours de crises prolongées d'œsophagospasme. A l'autopsie on n'observa « rien du côté des parathyroïdes ».

Cette observation déjà assez ancienne est restée unique.

Nous n'avons pas rencontré dans la littérature d'autre cas d'ostéose cancéreuse diffuse avec tétanie, aussi cette observation tire son intérêt de sa rareté. Mais cette rareté rend son interprétation beaucoup plus difficile, d'autant que nous ne trouvons mentionnés ni le taux de la calcémie, ni celui de la phosphorémie. Néanmoins, nous avons tenu à rapporter cette si curieuse observation, dont nous avons dit l'intérêt.

Etude de l'ostéose cancéreuse diffuse

Origine du cancer primitif.

Nous nous proposons d'étudier à ce chapitre les néoplasies généralisées aux os. Ces métastases squelettiques sont surtout fréquentes dans le cancer de la prostate puis par ordre de prédisposition décroissante dans celui du corps thyroïde, celui du sein, dans l'hypernéphrome les sympathomes embryonnaires, enfin plus rarement dans les néoplasmes utérins, œsophagiens, gastriques.

Toutefois, comme l'épithélioma du sein est de beaucoup le plus fréquent, c'est lui qui est à l'origine de la grosse majorité des métastases généralisées au squelette. Dans ce cas, il s'agit presque toujours d'un squirrhe. Tripier note 16 squirrhes sur 21 métastases osseuses. Notre cas était également un squirrhe tout à fait minime, nous signalons à ce sujet le balancement souvent observé entre un très petit cancer non évolutif et des métastases très importantes.

Propagation.

La dissémination néoplasique s'effectue par voie sanguine (Recklinghausen, Delbet). Sampson Hand-

ley a défendu la propagation lymphatique. En réalité, cette théorie n'est guère admise pour les métastases osseuses généralisées, c'est par la voie sanguine que les cellules cancéreuses aboutissent vraisemblablement à l'os.

En effet, dans notre cas, il est impossible de soutenir la propagation lymphatique à cause de l'absence totale d'adénopathie néoplasique même axillaire.

Plusieurs observations d'ostéose cancéreuse pure confirment ce fait (M. Labbé, Boulin, J. Besançon, Uhry, Petresco, Garnier et Cathala, Bacocloglu, Racleanu, Vasilescu).

Récemment, Ducuing Milestzky et Marques sont revenus à la théorie lymphatique pour expliquer l'absence de métastases des zones distales des membres, phénomène qui reste, nous le verrons encore, inexpliqué par la théorie sanguine. Mais alors comment expliquer dans les cas que nous venons de citer, l'absence de propagation ganglionnaire vérifiée histologiquement? Il nous paraît impossible de soutenir la théorie lymphatique dans les observations de métastases prostatiques isolées au scaphoïde tarsien (Hellner) et à l'odontoïde (Havpil et Mallet).

Nous pensons donc que la dissémination néoplasique s'effectue par voie sanguine et c'est avec raison que Delbet classe les cancers du sein en épithéliome lymphophile (avec adénopathie axillaire notamment) et en épithéliome hémophile (avec envahissement surtout osseux).

Que deviennent les cellules cancéreuses dans la circulation sanguine ? Schmidt, qui a remarqué leur présence en assez grande quantité, a constaté qu'elles étaient assez vite détruites ou qu'elles ne végétaient pas. Coste fait remarquer qu'expérimentalement si l'on injecte dans le sang d'un rat des fragments de tumeur, qui, dans le tissu cellulaire ou la moelle osseuse s'accroîtraient, l'on ne constate pas de développement cancéreux, sauf de rares exceptions.

Pour que les cellules néoplasiques puissent se développer, il faut qu'elles trouvent un terrain favorable. C'est ainsi que les muscles qui forment une partie si importante du corps humain restent indemnes, alors que le squelette est volontiers atteint. Il y a donc une « immunité » de certains tissus (Mocquot, Herrenschmidt, Worms).

L'envahissement des os s'opère à peu près exclusivement à leur centre. Il serait facilité pour Recklinghausen, par le ralentissement de la circulation dans ces zones. Il s'effectue avec prédilection sur les os longs aux épiphyses, probablement à cause de leur riche vascularisation, sur les vertèbres (les disques fibro-cartilagineux peu irrigués sont respectés), enfin sur le crâne et le bassin.

Fait important, les parties distales des membres sont respectées presque toujours. Dans quelques observations telles celles de Solcard, Rolland et Quérenchal des Essarts, elles sont envahies, mais ces cas sont rares et ces propagations sont peu importantes et tardives.

On a essayé d'expliquer ce fait par l'augmentation du trajet de la cellule cancéreuse dans la circulation sanguine qui permettrait un contact plus prolongé, donc une destruction plus grande. En réalité, cette hypothèse ne nous satisfait guère, et nous préférons dire que nous ignorons totalement pourquoi les extrémités des membres sont respectées.

Mécanisme de la destruction osseuse.

La destruction se fait par halistérèse au niveau des cellules cancéreuses qui semblent sécréter une substance ostéolytique. L'os, selon Recklinghausen, Coste, Nové-Josserand et Tavernier, paraît se dissoudre par action chimique autour des cellules cancéreuses qui l'érodent et qui semblent avoir la propriété de supprimer dans certains cas l'activité ostéoblastique normale (Brunschwig). L'ostéoclasie et la nécrose osseuse après obstruction vasculaire semblent jouer un rôle secondaire.

Nous avons vu (cas N^{os} IV et V) que dans certaines régions il existait une destruction osseuse importante sans présence de cellules cancéreuses.

La pathogénie de ces lésions a été très discutée.

Pour Belot, il s'agit du cancer car la lésion serait parfois radiosensible.

Pour Delbet, qui a étudié histologiquement ce problème, il s'agit de néoplasme, mais il faut regarder un très grand nombre de coupes pour trouver une cellule épithéliomateuse. Si, dans certains cas, on

peut trouver à la périphérie des lésions quelques cellules cancéreuses, il est cependant parfois impossible d'en constater, malgré la multiplicité des lames (Sicard, Coste, Belot, Gastaud).

Deux explications ont été données à ces faits : ou bien il s'agit d'un trouble biologique (hyperparathyroïdien par exemple) ou bien il s'agit d'une lésion créée par les cellules cancéreuses qui, ultérieurement, ont disparu.

Nous pensons que la seconde hypothèse rend mieux compte des faits. En effet, ces lésions osseuses occupent le siège d'élection des métastases cancéreuses : vertèbres (Coste), bassin, trochanter (observations III et IV).

Bien plus, c'est souvent dans ces régions qu'a débuté la propagation épithéliomateuse. Nous en voulons pour preuve l'observation de Welty, Huguenin et Placa, où le malade avait été considéré longtemps comme un coxalgique. Or, les auteurs virent se développer l'envahissement néoplasique par des radios successives et c'est précisément au trochanter, dans la région où la métastase avait débuté, et où les lésions étaient très importantes que la biopsie n'a pas montré de cellules épithéliomateuses.

Si l'on admettait que ces altérations étaient paracancéreuses et d'origine uniquement parathyroïdienne, par exemple, il faudrait en conclure que l'hyperplasie parathyroïdienne avait été antérieure aux métastases osseuses. Cette hypothèse, nous le verrons, nous paraît fausse. D'ailleurs les destructions osseu-

ses d'origine glandulaire (hyperparathyroïdienne notamment) sont diffuses, fait bien connu, sur lequel a insisté récemment Coryn, qui a affirmé que « les lésions mono ou pauci-osseuses ne sont pas d'origines endocriniennes ».

De plus, les autres altérations squelettiques associées sont réellement cancéreuses. Ainsi dans les observations IV et V, le trochanter était dépourvu de toute lésion néoplasique, alors que la biopsie pubienne, les prélèvements vertébral et claviculaire étaient nettement le siège de métastases cancéreuses.

Dans ces observations, il existait certes une hyperparathyroïdie, mais celle-ci était légère et ne pouvait donner à elle seule d'importantes lésions localisées. D'ailleurs les mêmes constatations ont été faites dans plusieurs cas où il n'existait vraisemblablement pas d'hyperplasie parathyroïdienne (Coste).

Nous pensons donc que des cellules cancéreuses envahissent l'os, et quand sa destruction est presque totale, disparaissent, laissant un tissu fibro-nécrotique.

La constatation, quelquefois citée, de cellules néoplasiques à la périphérie de la lésion en est une preuve supplémentaire, puisqu'elle constitue un stade intermédiaire entre les deux sortes d'images histologiques que nous étudierons ultérieurement. D'ailleurs un argument en faveur des résorptions dans certaines conditions des métastases cancéreuses a été donné par Weber et Brandt, qui ont constaté radiologiquement la régression de certaines métastases osseuses, alors que d'autres prenaient une grande exten-

sion. Nous savons d'ailleurs (Carnot et ses collaborateurs) que des nodules cancéreux sous-cutanés, vérifiés histologiquement, pouvaient disparaître spontanément. Des constatations histologiques viendront, nous le verrons confirmer notre opinion.

Dans les observations IV et V les parathyroïdes jouent-elles un rôle dans le mécanisme de ces lésions osseuses ?

C'est possible, mais alors ce rôle est minime. Nous verrons que l'hyperplasie parathyroïdienne n'est que très légère et que ses effets ne sont nullement comparables en durée et surtout en intensité à ceux que produisent les énormes adénomes de la maladie de Recklinghausen ; certes les os indemnes de cancer (mains et pieds) restent normaux. Mais il n'est pas illogique de penser que l'excès de parathormone vient renforcer la toxine ostéolytique sécrétée par les cellules cancéreuses, qui, elle, joue de beaucoup le rôle le plus important.

Reconstruction osseuse.

Cette reconstruction osseuse est très variable.

Dans bien des cas, elle manque totalement. Dans d'autres cas, au contraire, elle compense ou plutôt dépasse les effets de la destruction.

Pourquoi y a-t-il dans certains cas destruction osseuse et dans d'autres reconstruction ? La cellule néoplasique joue un rôle certain, puisque le cancer du sein est généralement ostéolytique et le cancer de la prostate ostéoplastique. Toutefois, dans certains cas,

on voit coexister des métastases des deux types sur le même os. Le terrain semble donc jouer un rôle important. Peut-être s'agit-il également d'une différence de virulence des cellules néoplasiques : dans les métastases ostéolytiques il se produirait une inhibition des éléments ostéoconstructeurs comme si les ostéoblastes étaient sidérés ; dans les métastases ostéoplastiques ils seraient seulement irrités mais non anéantis. Si l'on admet une différence de virulence des toxines élaborées par les cellules cancéreuses, l'on peut expliquer ces anomalies.

Pour Hellner le type ostéoplastique semble en rapport avec la lenteur d'évolution de la métastase, l'os n'ayant pas le temps de réagir dans les formes ostéoporotiques. Ce fait est vrai dans l'ensemble ; mais les ostéoses cancéreuses ostéolytiques d'origine mammaire très lentement évolutives sont fréquentes (de nombreux auteurs, nous le verrons, ont insisté sur ce caractère), et d'autre part il existe des cancers prostatiques où la généralisation osseuse est relativement rapide et qui sont pourtant ostéoplastiques.

Pour expliquer ces faits il nous semble logique d'incriminer la cellule cancéreuse elle-même. Celle-ci, dans l'épithélioma prostatique doit avoir un moindre pouvoir destructeur et ne doit pas empêcher toute réaction du tissu osseux. En particulier elle lui laisse généralement le temps d'ébaucher une reconstruction squelettique.

En résumé, avec Sicard, Coste et leurs collabora-

teurs, on peut donc opposer deux grandes formes d'ostéose cancéreuse :

1° le type ostéoclasique ou ostéoporotique sans réaction osseuse, surtout fréquent dans les cancers du sein (Sutherland note 375 cas de ce groupe sur 393 épithéliomas mammaires) ;

2° le type ostéoplastique ou condensant décrit par Recklinghausen, et surtout fréquent dans le cancer de la prostate (Sutherland note 277 cas de ce groupe sur 293 cancers prostatiques).

Enfin, l'on peut constater un type mixte à la fois destructeur et réactionnel.

Etude clinique.

L'ostéose cancéreuse diffuse se présente sous deux aspects :

Dans le premier cas elle est facilement reconnue. Il s'agit le plus souvent d'une femme opérée d'un squirrhe du sein qui présente des troubles osseux. Ceux-ci peuvent survenir quelques mois après le début du cancer, mais dans d'autres cas très longtemps après la dissémination. Le Professeur Carnot cite à ce sujet les observations de Flaxer, d'Oppener, d'Helting, d'Halperini, où les lésions osseuses survinrent respectivement 10 ans, 11 ans, 17 ans et 20 ans après le début de la tumeur mammaire. Palios cite une généralisation squelettique survenue 20 ans après le début du cancer du sein.

Dans la seconde éventualité le tableau clinique est

tout différent : le cancer est ignoré et l'affection osseuse apparaît primitive. Dans le cas Scholz, ce n'est qu'à l'autopsie qu'on trouva un cancer du sein minime, passé inaperçu.

Plus insidieux est encore le néoplasme thyroïdien (Carnot).

Enfin les cancers prostatiques, rénaux (Mlle Gauthier-Villars et Busser), paranéphrétiques (Swynghedauw et Guénée) sont plus souvent encore des trouvailles d'autopsie ; les premiers n'ont souvent pas d'histoire urinaire (Bélot, Gastaud et Lepennetier, Sicard, Haguénau et Coste, Van Bogaert et ses collaborateurs).

Dans ces cas l'on est donc en présence d'une affection avant tout osseuse, c'est pourquoi nous avons proposé ce terme d'ostéose cancéreuse diffuse qui a été adopté par de nombreux auteurs (Bérard, Martin, Ponthus, Viennois, Ducuing, Milestzky, Marques).

Quelle que soit l'origine du cancer primitif, les métastases se révèlent en clinique par des douleurs ou des fractures spontanées.

Les douleurs surviennent au début par crises surtout nocturnes. Elles s'exagèrent aux efforts, aux mouvements. Elles sont à ce stade modérées, mais parfois elles peuvent prendre le caractère ostéocope des algues syphilitiques (Van Bogaert, Van Cauteren et Scherer). Entre deux crises le malade ne souffre pas, contrairement à ce qui est observé dans l'ostéosarcome. Ces douleurs siègent aux zones envahies le plus fréquemment par l'os, c'est-à-dire au niveau

des vertèbres lombaires, du bassin, des cuisses. Plus tard, elles augmentent d'intensité et prennent volontiers le type radiculaire.

Dans certains cas (Trémolières et Mallet) elles sont atroces, rendent la marche impossible, ainsi que les efforts et la toux, tant leur recrudescence est vive à ces occasions. Elles provoquent l'insomnie et ne sont calmées que par la morphine.

Dans d'autres cas toutefois, le malade ne souffre guère, et c'est une fracture spontanée occasionnée par un traumatisme minime qui dévoile l'affection. Notre observation en est un des nombreux exemples. La clavicule, le fémur, le bassin, le sternum en sont volontiers le siège. Leur consolidation est en général mauvaise. Aux vertèbres ces fractures sont particulièrement fréquentes, occasionnent un affaissement rachidien qui provoque parfois une compression radiculaire.

Dans la plupart des observations, les fractures sont au nombre de 3 à 6. Parfois un traumatisme minime peut en provoquer plusieurs simultanément. A la période terminale les tassements vertébraux sont tels que l'on note une gibbosité et une diminution considérable de la taille; notre cas en est un exemple.

A l'examen, l'on est en présence d'un malade pâle qui présente des fractures spontanées. Le relief osseux du reste du squelette est normal. La palpation provoque çà et là une douleur, surtout au niveau du bassin et des côtes. Le rachis présente parfois un tassement et une gibbosité mais, malgré les énormes dé-

labrements osseux, la raideur est modérée. La paraplégie est rarement notée dans les formes généralisées.

L'état général est très touché ; l'amaigrissement est important surtout dans les formes associées à des lésions viscérales. Dans le cancer prostatique, il peut être en partie camouflé par une augmentation minérale du squelette (Van Bogaert, Van Cauteren et Scherer).

Les malades, d'ordinaire apyrétiques, présentent parfois de la fièvre. Celle-ci est modérée (38°5) et dure 3 à 6 jours seulement. Elle coïncide avec une poussée évolutive de l'ostéose cancéreuse (Garnier et Cathala, Van Bogaert et ses collaborateurs).

Radio.

La radio du squelette est un élément d'une importance considérable. Parfois elle donne des renseignements assez tardifs (tels le cas de Mocquot, Herrenschildt et Worms où les douleurs ont précédé nettement les signes radiologiques). Mais dans la majorité des cas la radio est un signe précoce de l'envahissement néoplasique et l'on est étonné de constater son extension considérable.

Il est fréquent, en effet, de trouver grâce aux clichés, une propagation aux zones qui n'étaient le siège d'aucune douleur.

Il existe, nous l'avons vu, deux formes anatomiques principales de métastases cancéreuses diffuses :

la forme ostéoporotique surtout fréquente dans le cancer du sein, la forme condensante, principalement rencontrée dans le néoplasme prostatique.

LA FORME OSTÉOPOROTIQUE est de beaucoup la plus fréquente.

Elle est caractérisée radiologiquement par une multitude de géodes claires, arrondies, siégeant au centre de l'os, creusées à l'emporte-pièce, sans ligne de bordure à leurs pourtours. Entre ces taches l'on constate que les travées osseuses sont souvent respectées. L'os paraît intact ; il n'y a aucun remaniement architectural visible et, fait important, pas de décalcification diffuse à distance.

Ces géodes sont rares aux parties distales des membres, c'est-à-dire au delà du coude et du genou ; s'il en existe elles sont généralement minimes.

Au contraire elles confluent dans certaines régions, notamment au grand trochanter et au bassin et forment de vastes images très claires, arrondies ou polycycliques occupant presque toute la surface de l'os, et séparées par un réseau à mailles grêles où l'on ne reconnaît plus les travées architecturales normales. Fait important, il n'existe aucune réaction du périoste et les os gardent leur contour. Il n'y a ni kyste ni tumeur osseuse. Les lésions sont souvent assez symétriques.

Rappelons la grande fréquence de métastases au niveau du rachis surtout dans la région lombaire où l'on constate souvent des tassements vertébraux.

La région dorsale est généralement moins atteinte et les métastases sont plus réduites. L'on constate parfois la présence de becs de perroquet et d'ostéophytes.

Le bassin est le siège d'une décalcification souvent impressionnante. Le crâne est fréquemment touché et donne à la radio l'impression de bois vermoulu, les os longs sont envahis, surtout au niveau de l'épiphyse, le grand trochanter est souvent fracturé. Sur les diaphyses l'on constate des taches plus réduites et plus rares, les mains et les pieds sont indemnes ; enfin les côtes, le sternum, les clavicules sont souvent atteintes et leurs fractures sont fréquentes.

Si l'on compare les radiographies à différentes périodes de l'affection, on voit s'agrandir les petites géodes creusées à l'emporte-pièce, et l'on constate la présence de métastases naissantes dans les zones respectées jusqu'alors.

LA FORME CONDENSANTE donne un aspect radiologique très différent.

L'on est frappé avant tout par l'opacité des images. Au début l'on constate des zones de condensation irrégulières, sans structure propre contrastant avec des zones moins denses légèrement ostéoporotiques. Mais rapidement l'on assiste à l'extension des plages hyperostosantes qui aboutit à des images radiologiques extrêmement opaques, masquant les régions légèrement décalcifiées. L'os est massif, floconneux, flou. On distingue très mal les travées osseu-

ses, qui disparaissent souvent. Le périoste s'épaissit parfois considérablement surtout au niveau de la diaphyse (Oberndorfer rapporte un cas avec déformation des contours et gigantisme des os). Généralement cependant l'hyperostose périostée est modérée.

Les os volontiers atteints sont le bassin et les vertèbres, surtout les lombaires qui prennent parfois le type de la vertèbre d'ivoire, les épiphyses des os longs (fémur principalement), le crâne (où la condensation périostique est modérée) et les os plats.

Malgré l'hyperostose considérable les fractures spontanées ne sont pas rares. Enfin les zones distales (les mains et les pieds notamment) sont généralement indemnes.

Enfin il existe un type mixte à la fois condensant et ostéoporotique. Dans ce cas l'on constate des géodes ostéoclasiques, mais elles sont entourées d'un liséré de condensation osseuse, les vertèbres ont volontiers l'aspect pommelé ou pagétoïde. Mais l'os est moins flou, moins ouaté que dans la maladie de Paget. D'autre part la diffusion des lésions est moindre et les localisations différentes comme nous le verrons plus loin.

En résumé, il existe deux grandes formes anatomoradiologiques du cancer secondaire osseux généralisé :

La forme ostéoporotique surtout fréquente dans le cancer du sein où l'on constate un semis de géodes claires à l'emporte-pièce, parfois confluentes.

La forme condensante surtout rencontrée dans le

néoplasme prostatique, caractérisée radiologiquement par des plages opaques avec épaissement de l'os.

Dans les deux cas, la localisation aux vertèbres, au bassin, aux épiphyses des os longs, et l'intégrité des zones distales est remarquable.

Examens chimiques.

LA CALCÉMIE est une recherche particulièrement intéressante dans les métastases cancéreuses diffuses. Elle doit être effectuée à jeun, le garrot peu serré, avec un matériel bien sec. Il faut répéter les analyses. Les méthodes chimiques les plus précises sont celles de Hirth et de Guillaumin.

Dans certains cas l'on obtient des résultats normaux, c'est-à-dire oscillant entre 90 et 105 mgr. par litre. Il s'agit alors de forme peu évolutive de cancer osseux avec élimination calcique rapide.

Mais dans celle où la décalcification osseuse est importante, l'on constate des chiffres élevés: 192 mgr. (dans notre cas) et même 273 mgr. (dans celui de Solcard Rolland et Quérangal des Essartz).

Généralement toutefois elle est modérément augmentée :

116 à 129 mgr. (L. Brull, Poverman, Garin).

138 mgr. (Welti, Huguenin et Placa).

133 à 137 mgr. (cas I et II de la thèse de Thévenin).

Nous ne connaissons pas d'observation comportant une hypocalcémie appréciable.

En résumé la calcémie est tantôt normale, généralement modérément élevée (Barrescheen et Gold), elle est rarement très augmentée mais, fait important, elle varie et s'élève pendant les périodes de décalcification où on l'a vue passer de 115 à 152 mgr.

Pour Gold, Lièvre et la plupart des auteurs, la calcémie dépend de la destruction osseuse et augmente avec elle.

Dans l'ostéose cancéreuse avec hyperplasie parathyroïdienne, voici les résultats des dosages de calcium :

Observation I : 192 mgr. par litre ;

Observation II : pas de dosage ;

Observation III : 160 mgr. ;

Observation IV : 138 mgr. ;

Observation V : 102 à 112 mgr.

Ces chiffres sont donc sensiblement voisins des cas exempts d'hyperparathyroïdie.

PHOSPHATÉMIE : le dosage des phosphates inorganiques du sang est plus rarement signalé dans les observations de métastases osseuses multiples ; cependant dans la plupart des cas, ce taux est normal (25 à 40 mgr. par litre) ou élevé (80,6 mgr., thèse Thévenin, cas II ; 50 à 60 mgr., Brull, Powerman, Garin) et de nombreux auteurs insistent sur cette augmentation (Lièvre, Rivoire, Snapper, Gutmann, Swerson et Barclay Parsons, Coryn) et l'opposent à la diminution rencontrée dans l'hyperparathyroïdie, qui,

comme l'ostéose cancéreuse, s'accompagne d'hypercalcémie.

C'est également la décalcification massive qui occasionne l'hyperphosphorémie. Les chiffres augmentent en effet dans les périodes évolutives.

Dans les cas d'ostéoses cancéreuses diffuses, avec hyperplasie parathyroïdienne, voici les chiffres trouvés :

Observation I : calcium, 192 mgr. ; phosphore, résultat discutable ;

Observation II : pas de dosage.

Observation III (concernant un myélome, multiple) : Ca, 160 mgr. ; P, 37 mgr.

Observation IV : Ca, 138 mgr. ; pas de dosage du P.

Observation V : Ca, 102 mgr. ; P, 27 mgr.

Certains auteurs (Enselme et Charlin), nous le verrons, devant les trop minimes anomalies rencontrées parfois dans l'hyperparathyroïdie, envisagent l'étude du rapport Ca/P qui est voisin de 3 normalement.

Dans la maladie de Recklinghausen, il est nettement augmenté, puisque le calcium s'élève alors que le phosphate s'abaisse.

En cas d'ostéose cancéreuse banale avec décalcification, il ne varie pas, puisque ces éléments sont augmentés, généralement de façon analogue. Ainsi dans le cas de Brull, Poverman, Garin, le rapport était de 2,3 — c'est-à-dire normal.

Toutefois dans le cas de Bérard et de ses collaborateurs, le rapport est de 4, et dans celui de Barr et

Bulger il est de 4,3, ce qui est un chiffre modérément élevé.

Dans l'ostéose cancéreuse diffuse avec hyperplasie parathyroïdienne deux facteurs doivent être en jeu :

La décalcification intense, qui détermine de l'hypercalcémie et de l'hyperphosphatémie ;

L'hyperfonctionnement parathyroïdien qui tend à augmenter la calcémie mais également à diminuer la phosphatémie.

BILAN CALCIQUE : Le bilan calcique a été parfois recherché dans les ostéoses cancéreuses diffuses. On met le malade à un régime connu, on pèse les aliments, on évalue les quantités de phosphore et de calcium ingérées, soit avec des tables, soit et de préférence grâce à des analyses de ces aliments.

Albright et ses collaborateurs préfèrent soumettre le sujet à un régime pauvre en calcium. D'autres choisissent un régime juste suffisant pour un équilibre calcique. On recueille les urines et les matières du lendemain et des jours suivants, et on dose la quantité de phosphate et de calcium.

Pour que l'épreuve ait de la valeur, il faut qu'elle soit poursuivie plusieurs jours ; néanmoins elle représente un énorme travail, et une source d'erreurs multiples. Sans vouloir retirer la grande valeur théorique de ces résultats, il faut bien dire que la plupart des auteurs se bornent à rechercher le taux de la calciurie et de la phosphaturie (Jung). En effet ces dosages donnent, dans la majorité des cas, des

résultats comparables à ceux du bilan calcique total.

Les résultats du bilan calcique dans les ostéoses cancéreuses sont souvent contradictoires. C'est ainsi que les chiffres de Brull Poverman, Garin, établis après 39 jours d'analyse, ont montré un bilan calcique et phosphatique légèrement positif, la malade étant à un régime pauvre en calcium. L'ingestion de chlorure de calcium augmentait considérablement la fixation calcique mais diminuait celle des phosphates. Les auteurs, devant ce bilan calcique légèrement positif, se demandaient si, d'après l'hypothèse de Sicaud, il n'y avait pas d'apposition osseuse dans d'autres régions pour compenser la perte en calcium de certaines zones, ou si un mécanisme glandulaire (parathyroïdien) intervenait. Les radios n'ont pas montré d'hyperostose des régions saines et les parathyroïdes n'ont pas pu être étudiées, si bien que les auteurs ne concluent pas.

D'ailleurs leurs chiffres sont en complet désaccord avec ceux de Christeller qui, dans un cas analogue, même au cours d'une administration massive de chaux, a eu un bilan calcique nettement négatif. Enfin Barr et Bulger, dans un myélome multiple avec hyperplasie parathyroïdienne, trouvèrent également une balance calcique négative.

La méthode du bilan calcique étant si délicate et les résultats si contradictoires, nous nous abstiendrons d'en tirer pour l'ostéose cancéreuse diffuse des conclusions fermes, néanmoins nous pensons que

dans l'ensemble ce bilan est négatif surtout pendant les poussées évolutives de cette affection.

PHOSPHATASE. — C'est une diastase capable d'hydrolyser certains éthers phosphoriques tels les β glycérophosphates en donnant de la glycérine et des phosphates minéraux. Son action peut être dans certains cas réversible.

Normalement elle est en très grande quantité dans les intestins, les reins (Groser et Hussler) et les os (Robinson), en moins grande quantité dans le foie, la rate, les poumons et vraisemblablement les muscles ; au contraire sa teneur est faible dans le sang.

Elle préside au métabolisme des phosphates. Son dosage s'effectue par la méthode de Bodansky qui semble le procédé de choix.

Normalement, chez l'adulte, le taux de la phosphatasémie est de 4 unités Bodansky. Chez l'enfant, il est élevé ; la valeur la plus forte constatée est une augmentation de 1.800 % dans la maladie de Paget, qui est avec la maladie de Recklinghausen l'affection osseuse où l'on trouve les plus hauts degrés d'hyperphosphatasémie. L'on voit donc que ce taux ne croît pas en fonction de l'hyperparathyroïdie seulement. Dans l'ostéomalacie, le rachitisme, la syphilis osseuse, le cancer osseux généralisé, il y a une nette hyperphosphatasémie (Coryn). Dans cette dernière affection Duvoir, Layani et Pautrat ont trouvé des chiffres de +140 % et de +200 % dans les métastases osseuses secondaires à un néoplasme du sein.

Van Bogaert, dans un cancer secondaire ostéoplas-tique, a trouvé un chiffre 10 fois plus fort que nor-malement, alors que le taux de phosphore et de calcium étaient subnormaux.

Pour Snapper, la phosphatase est très augmentée dans les cancers ostéogènes et normale dans les can-cers ostéoporotiques. Si la première constatation est vraie, la seconde comporte de nombreuses exceptions, et l'on connaît de nombreux cas de métastases ostéo-clasiques de cancers mammaires où il existait de l'hyperphosphatasémie. Nous en avons cité des exem-
ples.

Les variations de la phosphatase constituent un test d'activité évolutive. En effet Duvoir et ses colla-borateurs rapportent un cas d'ostéose parathyroï-dienne, où le chiffre de la phosphatase passa après ablation de l'adénome de 1.800 % à 1.300 % en 8 jours.

Quelle est la signification du taux de la phosphatase ?

On sait qu'il peut être élevé dans des affections ne concernant pas le squelette (ictère par exemple) ; mais ses valeurs les plus fortes sont constatées dans les maladies osseuses. Alors que son taux est normal dans les ostéopathies localisés, il est très augmenté dans les affections osseuses généralisées.

Pour Albright, Aub et Bauer, la phosphatase cons-tituerait le test de l'activité ostéoblastique. En réalité nous l'avons vu, elle peut être très élevée dans les maladies ostéoclasiques et nous pensons avec Duvoir,

Layani, Pautrat, qu'elle est due à un fonctionnement exagéré de la cellule osseuse, aussi bien dans le sens ostéoblastique que ostéoclasique.

Modifications hématologiques.

L'anémie est un des caractères les plus constants des métastases osseuses néoplasiques, c'est un signe bien connu au cours des cancers. La diminution du nombre des globules rouges est tantôt modérée (3.250.000 dans notre cas), tantôt plus élevée (2.100.000 dans celui de Klemperer). La réaction normoblastique est faible, le taux de l'hémoglobine est parfois très bas. Les leucocytes sont tantôt en nombre à peu près normal (6.800 dans notre cas), tantôt diminué (3.800 dans celui de Klemperer), tantôt augmenté.

La formule sanguine est peu troublée. Parfois on note un certain degré de leucocytose neutrophile et de myélocytose. La forme d'anémie la plus communément rencontrée est celle à type cancéreux bien connue sur laquelle nous n'insisterons pas. Elle s'explique, d'une part, par le pouvoir anémique du cancer, d'autre part, par l'envahissement de la moelle osseuse hématogène.

A côté de cette forme bien connue, il existe une forme rare que nous décrirons rapidement : c'est la forme avec myélémie, signalée par Epstein en 1896, par Frese en 1900, par Parmentier et Chabrol en 1909.

Elle se caractérise par une diminution parfois im-

portante des globules rouges avec anisocytose poikilocytose polychromatophilie, par une augmentation de la valeur globulaire, une leucocytose neutrophile, de la myélocytose et surtout par un chiffre énorme de globules rouges nucléés (normoblastes et plus rarement mégaloblastes) :

37 % cas de Martin, Dechaume et Ben Raïs ;

17 % Mocquot, Herrenschmidt et Worms ;

138 % Paviot, Guichard, Plauchu.

Récemment Ducuing, Milestzky et Marques ont signalé un cas comportant 5.908 hématies nucléées par millimètre cube.

Cette formule est si nette que Nægeli a pu, dans un cas, faire le diagnostic de cancer osseux généralisé, rien que par l'examen de sang. En réalité R. Mach et Mme Mach ont trouvé dans un myélome multiple une formule voisine (22 % de myélocytes et 8 % de globules rouges nucléés).

Ajoutons que la splénomégalie est fréquemment rencontrée. Ces modifications sont en effet mises sur le compte du réveil d'une hématopoïèse compensatrice hépatosplénique ou plutôt d'une dyshématopoïèse (Parmentier, Chabrol).

En résumé, l'on trouve généralement dans les ostéoses cancéreuses diffuses une anémie banale à type néoplasique, mais dans certains cas il existe une formule spéciale avec myélocytose et surtout augmentation des hématies nucléées. Ce phénomène est dû à un effort de compensation du tissu hématopoïétique restant.

Il est classique depuis Mach et Klager de donner à ces faits le nom d'anémie myéloïde, mais nous préférons le terme d'anémie myélogénique proposé récemment par Ducuing et ses collaborateurs.

Biopsie.

Nous avons vu que, parfois, le cancer primitif était ignoré. On est donc en présence d'une affection osseuse dont le diagnostic peut être très difficile au début. Certes si la radio suffit dans la majorité des cas pour conclure, dans certains cas la biopsie est du plus haut intérêt, car, seule, elle permet d'affirmer la nature cancéreuse (Lenormant, Wilmoth et Pergola).

On peut, soit la faire chirurgicalement, soit prélever un fragment d'os au moyen d'une grosse aiguille vétérinaire (Lombard et Le Génissel). Peut-être la méthode de la ponction sternale, expérimentée par Carnot et ses élèves, dans un cas de myélome multiple, fournirait dans les métastases épithéliomateuses des renseignements décisifs. Nous nous proposons d'employer éventuellement cette recherche si simple.

Quoi qu'il en soit, il faut pratiquer le prélèvement sur des régions pas trop atteintes radiologiquement (Houdard et Mouchet). Nous verrons plus tard que ces zones sont souvent nécrobiotiques et déshabitées de cellules cancéreuses.

Enfin la biopsie renseigne parfois sur la tumeur primitive ignorée jusque-là (cas cité par Carnot :

cancer thyroïdien ; cas de Lubarch : cancer du rein) et permet de la découvrir. C'est donc une méthode très utile et qu'on hésitera pas à employer dans le doute.

Evolution.

On se trouve donc en présence d'un malade pâle amaigri, anémique qui se plaint de douleurs osseuses, qui a des fractures spontanées, des troubles radiologiques importants et précis, souvent une hypercalcémie, parfois une hyperphosphatémie et une hyperphosphatasémie. Le cancer primitif est connu ou non. L'évolution va dépendre des métastases viscérales associées. L'altération néoplasique du foie, fréquemment rencontrée, hâte la terminaison.

Dans notre observation, et dans d'autres que nous avons citées il n'existait qu'un essaimage osseux. Dans ces cas, l'évolution peut durer des années, comme l'ont remarqué de nombreux auteurs.

Nous avons vu qu'elle était entrecoupée parfois d'épisodes fébriles (38°5 pendant 3 à 6 jours), correspondant à des poussées évolutives de l'affection et accompagnés d'une élévation de la calcémie (115 à 152 mgr. dans un cas) de la phosphatémie et des éliminations urinaires de calcium et de phosphore.

Les fractures spontanées sont multiples à cette période et surviennent à l'occasion d'un traumatisme minime : ainsi la malade de Brull et ses collaborateurs a eu une fracture de cuisse au cours d'un trans-

fert pour examen radiologique. Le rachis est tassé, le sternum se fracture secondairement, la taille diminue, la malade est grabataire. La cachexie progresse et la mort survient tardivement, parfois hâtée par une complication intercurrente.

Autopsie.

L'autopsie d'une ostéose cancéreuse diffuse donne des renseignements de la plus haute importance et doit être complète. Nous avons noté à propos de notre cas le balancement fréquent entre l'importance des métastases et le faible volume du cancer primitif.

Or, ce point de départ néoplasique est parfois ignoré du vivant du malade ; c'est le cas de certains épithéliomas prostatiques, thyroïdiens, rénaux ; nous en avons cité les exemples.

L'autopsie permet d'apprécier les propagations ganglionnaires et viscérales qui sont très fréquentes. Toutefois dans certains cas (le nôtre, celui de M. Labbé, Boulin, J. Besançon, Uhry et Petresco, et celui de Bacocloglu, Racleanu et Vasilescu), l'on est étonné de ne trouver macroscopiquement aucune métastase viscérale ou ganglionnaire. Mais avant d'en affirmer l'absence il faut multiplier les sections sur les différents viscères, prélever des ganglions suspects ainsi que des fragments de chaque organe considéré comme sain, en vue d'un examen microscopique.

Dans l'observation de Garnier et Cathala, il n'exis-

tait aucune propagation viscérale macroscopique, à l'exception d'un noyau surrénal, mais les coupes des organes divers considérés comme normaux ont montré l'existence d'une « granulie cancéreuse » invisible macroscopiquement. Dans notre cas nous n'avons trouvé aucune cellule néoplasique dans les différents fragments ganglionnaires et viscéraux examinés.

L'examen des os au cours de l'autopsie montre des anomalies impressionnantes. Ils sont très friables, se fracturent sous l'influence d'une pression minime, se laissent couper facilement au scalpel. Par place, ils donnent l'impression d'une carie ; les travées osseuses ont disparu et l'on constate des lacunes irrégulières emplies de liquide laiteux ou de suffusions hémorragiques noirâtres.

L'on constate des fractures multiples et des tassements rachidiens, les vertèbres sont parfois aussi minces que leurs disques. Bref l'atteinte macroscopique est superposable aux lésions radiologiques et, fait important, les os des régions distales des membres sont tout à fait normaux.

L'on n'oubliera pas l'examen systématique des glandes endocrines, notamment de l'hypophyse (atteinte dans le cas de Klemperer), des surrénales, du corps thyroïde et surtout des parathyroïdes.

La recherche de ces dernières est parfois délicate. En effet, ces glandes sont assez difficilement visibles normalement. De plus leur hypertrophie est inégale et ne porte quelquefois que sur une seule para-

thyroïde (cas I, II et IV). Il faut donc examiner toutes ces glandes pour conclure, mais certaines peuvent être cachées (intrathyroïdiennes, intrathymiques, rétrosternales, rétroœsophagiennes). D'ailleurs ce sont souvent ces parathyroïdes abérrantes qui sont le siège d'hyperplasie ou de tumeurs, comme l'ont montré les chirurgiens et les anatomistes à propos de la maladie fibrokystique de Recklinghausen.

Cette hypertrophie parathyroïdienne est d'ordinaire légère dans l'ostéose cancéreuse diffuse ; certes dans le cas de Klemperer, ces glandes sont très nettement augmentées de volume ($30 \times 5 \times 3$ mm.), mais dans celui de Barr et Bulger, concernant un myélome multiple, les dimensions sont de 11×5 mm. ; dans le cas de Welti, Huguenin et Placa, elles n'atteignent que 8×5 mm. ; dans notre cas elles étaient presque normales macroscopiquement, et dans le cas de Bérard, Martin, Ponthus, il s'agit d'hyperplasie microscopique.

Nous sommes loin des énormes adénomes parathyroïdiens rencontrés dans la maladie de Recklinghausen, et nous pouvons prévoir que dans l'ostéose cancéreuse diffuse l'hyperparathyroïdie produira des effets beaucoup moins importants que dans les ostéites fibro-kystiques, où d'une part l'adénome est bien plus considérable et où d'autre part la durée d'évolution est plus longue.

Enfin nous n'oublierons pas de terminer l'autopsie par la recherche de dépôts calcaires (athérome aortique et surtout calculs du bassin). On pourra éga-

lement prélever des fragments pulmonaires gastriques et rénaux, et rechercher les dépôts calciques par l'épreuve de la microincinération (Policard).

Tels sont les renseignements macroscopiques que peuvent fournir l'autopsie d'une ostéose cancéreuse diffuse. Nous allons étudier les anomalies chimiques puis histologiques constatées dans l'étude des os.

Analyse chimique des os.

Viennois rapporte les résultats d'analyse chimique pratiquée par Chevassu (thèse pharmacie), sous la direction du Professeur Enselme. Les fragments ont été prélevés à l'autopsie de la malade dont l'observation a été rapportée par Bérard, Martin, Ponthus.

Ils analysèrent des fragments d'os sain et cancéreux (clavicule) et trouvèrent les chiffres suivants :

Sur 100 gr. d'os frais pathologique il y avait 9 gr. 68 d'eau (au lieu de 12 gr. trouvés dans une région saine) et 42 gr. 82 de cendre (au lieu de 55 gr. 25).

Solcard, Rolland et Quérengal des Essartz constatèrent des anomalies plus considérables : 59,9 % d'eau, 20,6 % de matière organique et 19,5 % seulement de matière minérale.

Sur 100 gr. d'os desséchés, Chevassu trouve 27 gr. 93 de calcium au lieu de 30 gr. 90 (région saine), 0 gr. 41 de magnésium au lieu de 0 gr. 55, 7 gr. 38 de phosphore au lieu de 8 gr. 95 ; 3,52 de CO_2 au lieu de 4,84.

Le rapport Ca/P était de 4,52 (au lieu de 3,17).

Le rapport $\frac{(\text{PO}^4)^2}{\text{CO}^3\text{Ca}}$ était de 4,50 (au lieu de 3,80).

Et l'indice d'iode de 26,67 (au lieu de 38,65).

Solcard et ses collaborateurs, sur 100 gr. d'os deséchés, trouvèrent 51 gr. 36 de matières organiques au lieu de 35 gr. 09 et seulement 48 gr. 64 de matières minérales au lieu de 64 gr. 01. Les auteurs concluaient à une diminution considérable des matières minérales, et à une composition qualitative à peu près inchangée.

C'est également à ces mêmes conclusions qu'ont abouti L. Brull, Poverman et Garin, qui ont pratiqué les mêmes analyses dans un cas comportant une décalcification moindre. Chevassu note toutefois une augmentation considérable de l'indice Ca/P indiquant sans doute que le calcium n'est plus à l'état de phosphate pour une large part. Quant au magnésium il est diminué, mais son pourcentage reste le même. Enfin, pour l'auteur, l'abaissement de l'indice d'iode correspondrait à une diminution de l'activité métabolique.

L'on peut donc conclure que les analyses chimiques de l'os cancéreux mettent en évidence avant tout une raréfaction des matières minérales sans grosse altération qualitative.

Lésions histologiques des os.

Les lésions histologiques des os sont différentes dans les deux formes principales de cancer.

DANS LA FORME OSTÉOPOROTIQUE, on constate avant tout dans la plupart des zones la disparition du tissu osseux et médullaire ; à leur place s'étendent de nombreuses cellules et fibres conjonctives, justifiant dans de très nombreux cas le terme de cirrhose osseuse. Les éléments néoplasiques ont plus ou moins l'aspect de l'épithélioma originel et ont parfois ses propriétés endocriniennes (Von Eiselberg, thyroïde).

Ces cellules cancéreuses plongées dans une gangue fibreuse ne sont pas en contact immédiat avec l'os qu'elles semblent dissoudre. L'on constate un processus d'ostéolyse caractérisé par la disparition progressive des lamelles osseuses. Celles-ci sont amincies et grêles, les unes sont en voie d'ostéolyse, d'autres sont dépourvues de cellules osseuses, vidées de calcaire et se confondent peu à peu avec le collagène avoisinant dont elles prennent les propriétés tinctoriales (Bérard et ses collaborateurs).

Les ostéoclastes sont rares et ne semblent pas intervenir, la décalcification s'effectuant par halistérèse (Coste). Ce mécanisme est net dans les parties assez bien conservées où l'on voit un processus de décalcification des travées osseuses à début médullaire avec élargissement des canaux de Havers.

Enfin signalons la rareté du tissu ostéoïde, qui généralement ne se voit que dans quelques zones limitées (Coste).

La théorie de Recklinghausen se trouve donc justifiée par les constatations histologiques : les cellules épithéliomateuses détruisent l'os, les ostéoblastes dis-

paraissent et les travées osseuses sont remplacées par du tissu fibreux.

Telle est la description histologique habituellement donnée au cancer secondaire des os. Il est intéressant de la comparer aux formes avec hyperplasies parathyroïdiennes et de constater si à ces caractères classiques ne s'ajoutent pas quelques autres habituellement rencontrés dans la maladie de Recklinghausen.

Un des effets de l'envahissement cancéreux de l'os est sa transformation fibreuse. La présence de tissu fibreux est donc constatée dans les deux cas et on ne saurait tirer de ce fait aucun argument important.

L'abondance des myéloplaxes est à noter dans notre observation et dans celle de Klemperer.

Dans l'observation V, les lésions épithéliomateuses sont typiques sur les prélèvements claviculaire et vertébral ; au contraire, au trochanter, l'on constate une absence de cellules néoplasiques et une image de dégénérescence graisseuse que nous allons étudier.

En résumé, nous pouvons conclure qu'il est fréquent de rencontrer une plus grande abondance de myéloplaxes et même de tissu ostéoïde dans certaines ostéoses cancéreuses avec réaction parathyroïdienne. Mais il en existe beaucoup moins que dans l'ostéite fibrokystique de Recklinghausen.

Devons-nous conclure que c'est le léger excès de parathormone sanguine qui est à l'origine de ces modifications ? Nous n'osons l'affirmer, car on peut constater dans certains cancers osseux secondaires, sans hyperplasie parathyroïdienne reconnue, de

telles images ; néanmoins, ce fait nous paraît assez fréquent dans l'ostéose cancéreuse diffuse avec hyperparathyroïdie. Il faudrait de nombreuses observations pour conclure.

Dans d'autres cas l'aspect est tout différent, il s'agit le plus souvent d'un prélèvement portant sur des zones trop décalcifiées. L'on ne constate plus de lésions cancéreuses, ce qui rend le diagnostic particulièrement difficile. Les travées osseuses sont rares, isolées, grêles, amincies, sans ostéoblastes. Elles sont plongées dans une atmosphère graisseuse, où l'on trouve çà et là quelques éléments myéloïdes. La congestion vasculaire est fréquente, il n'y a aucune trace de reconstruction osseuse. Ce fait joint à la moindre fréquence des ostéoclastes est un des éléments qui font rejeter le diagnostic d'ostéite fibro-kystique de Recklinghausen (Welti, Huguenin et Placa).

Néanmoins, cette différenciation histologique est parfois très difficile et explique les nombreuses erreurs que nous avons déjà citées.

Trois explications peuvent être données à ce phénomène :

Une ostéolyse cancéreuse à distance ;

Un trouble humoral (parathyroïdien) ;

Une dégénérescence d'un tissu autrefois occupé par le néoplasme.

Nous avons déjà discuté ce phénomène au point de vue radiologique. L'histologie va nous fournir de nouveaux arguments.

La théorie de l'ostéolyse cancéreuse à distance a été émise pour expliquer de telles constatations chez des malades qui présentaient de nombreuses métastases osseuses vérifiées histologiquement. Mais on est étonné (Roussy, Leroux, Coste) du très petit nombre de cellules cancéreuses rencontrées. Parfois, même très à distance, il n'en existe pas, alors que ces énormes décalcifications devraient être causées par un envahissement massif. D'autre part, dans d'autres zones qui sont peu décalcifiées, on est étonné de trouver une multitude d'éléments épithéliomateux.

C'est pourquoi Coste, dans sa thèse, trouvant que cette explication ne répondait pas bien aux faits, s'est demandé s'il n'existait pas « une dystrophie osseuse par trouble du métabolisme du calcium ». D'autres auteurs ont incriminé les parathyroïdes (Ponthus, Viennois).

Nous avons vu que la localisation de cette perte de substance est celle du cancer, et que d'autre part l'ostéose parathyroïdienne produisait des lésions beaucoup plus diffuses. Un autre argument, cette fois histologique, vient s'ajouter : les caractères microscopiques ne sont pas ceux de l'ostéose parathyroïdienne ; dans certains cas il n'existe aucune ressemblance (dans l'observation V on constatait une décalcification par ostéolyse sans myéloplaxe ni reconstruction osseuse, le tout baignait dans un tissu graisseux).

Dans d'autres cas l'on trouve des images plus voisines, mais un examen minutieux (Welfi, Huguenin

et Placa) permet quand même d'écarter ce diagnostic. Nous pouvons donc conclure que, histologiquement du moins, il ne s'agit pas de lésion d'ostéose parathyroïdienne pure. Si la parathormone agit, elle n'est pas seule en cause.

La troisième hypothèse semble renforcée par ces arguments histologiques : le tissu osseux, après une destruction vraisemblablement néoplasique, a subi une dégénérescence graisseuse. Parfois il subsiste quelques cellules myéloïdes (Bérard), parfois il existe quelques ostéoblastes (Wolti, Huguenin et Placa), mais c'est dans l'ensemble un tissu dépourvu de toute activité et nécrobiotique.

FORME OSTÉOPLASTIQUE : Cette forme est caractérisée par une réaction osseuse ostéoplastique à l'infiltration cancéreuse, généralement à point de départ prostatique.

Les cellules néoplasiques sont entourées de tissu fibreux très abondant. La moelle a subi la métaplasie sclérosante. A distance le tissu osseux se calcifie. Cette hypercalcification est due à une hyperminéralisation, soit du tissu néoformé, soit de l'os ancien. Certes le tissu hypercalcifié domine, mais ça et là on constate des zones ostéoporotiques et fibreuses.

Nous ne connaissons pas d'hyperplasie parathyroïdienne dans les formes ostéoplastiques du cancer osseux.

En résumé l'examen histologique des os doit porter de préférence sur une lésion pas trop évoluée : on

constate un envahissement néoplasique englobé par de la fibrose, le tissu conjonctif remplaçant le tissu osseux. Celui-ci est à distance et tantôt en voie de disparition (forme ostéoporotique), tantôt en voie d'hyperminéralisation (forme ostéoplastique).

Etude histologique des hyperplasies parathyroïdiennes.

Il nous paraît nécessaire d'exposer d'abord l'anatomie et l'histologie normales des parathyroïdes ; puis nous décrirons celles des adénomes constatés dans la maladie de Recklinghausen, qui est l'expression clinique d'une hyperparathyroïdie ; enfin nous comparerons les hyperplasies rencontrées dans l'ostéose cancéreuse diffuse aux adénomes précédemment étudiés.

L'étude histologique et embryologique des parathyroïdes fut effectuée par Prenant et Jacoby (1906).

Ces glandes sont constituées de cellules épithéliales noyées dans un stroma richement vascularisé et entourées d'une capsule.

Ces cellules se groupent tantôt selon le type compact sans graisse (infantile), tantôt selon le type semi-compact, tantôt selon le type diffus caractérisé par un envahissement graisseux, au milieu duquel sont noyées des traînées épithéliales.

Ces cellules glandulaires sont de deux sortes : les cellules principales qui sont tantôt claires, à grand noyau excentré, à cytoplasme transparent et à limites très nettes ; tantôt foncées, à protoplasme rose clair finement granuleux et à noyau central très petit et très coloré.

Le deuxième type est formé par des cellules éosinophiles caractérisées par leur protoplasme rouge vif granuleux, leur grande taille et leur limite moins précise. Elles sont rares surtout chez l'enfant, mais plus fréquentes chez les vieillards. Elles siègent généralement, comme les cellules foncées, à la périphérie de la glande, alors que les cellules claires sont groupées en nid à son centre.

Nous rappelons que les parathyroïdes pèsent de 5 à 10 ctgr. et que leur dimension moyenne est $6 \times 3 \times 3$ mm. (Lièvre). Cet auteur donne comme limite normale maxima $15 \times 6 \times 3$ mm., chiffre qui paraît un peu élevé.

En réalité il faut distinguer la glande charnue brun chamois sans graisse qui, à ces dimensions, est nettement anormale, et celle de type diffus constituée essentiellement par un tissu adipeux où sont noyés quelques prolongements glandulaires et qui normalement peut mesurer jusqu'à 15 mm. de long ; d'où l'intérêt de l'examen microscopique, qui peut seul affirmer l'hyperplasie en cas de doute.

Nous verrons plus loin que la maladie de Recklinghausen est le type clinique de l'hyperparathyroïdie. Dans cette affection l'on constate des adénomes ou des hyperplasies dont l'ablation détermine la guérison. Leurs dimensions sont en moyenne de $35 \times 30 \times 20$ mm. (Lièvre). Leur volume est au moins 100 fois supérieur à celui d'une glande normale. Ces adénomes sont généralement uniques. On peut donc les opposer aux hypertrophies dites compensatrices où les

quatre glandes participent à l'augmentation de volume et où celle-ci est beaucoup moins importante.

Il est certain que l'ostéite fibro-kystique de Recklinghausen n'est pas toujours en corrélation avec un adénome, mais est parfois due à une hyperplasie des parathyroïdes (Albright, Blomberg, Caltlemen, Churchill citent 14 cas d'hyperplasie sur 101 ostéites fibro-kystiques. Mandl a d'ailleurs reconnu ce fait). Mais alors cette hyperplasie prend des dimensions énormes, voisines de celles des adénomes et sans rapport avec les légers hyperfonctionnements signalés dans diverses affections (Lièvre).

Dans ces cas d'ostéite de Recklinghausen on trouve à l'examen des parathyroïdes les anomalies suivantes :

Ce sont les cellules principales tantôt claires, tantôt foncées, qui participent à l'hyperplasie ; ces cellules sont plus volumineuses avec de gros noyaux, un protoplasme compact ; elles constituent parfois des alvéoles où l'on distingue un peu de substance colloïde. Les cellules éosinophiles sont tantôt assez rares (Albright et ses collaborateurs), généralement beaucoup plus fréquentes que dans une glande normale et sont plus volumineuses encore ; parfois elles se groupent en amas.

Tous les auteurs attachent de l'importance à l'hyperplasie des cellules principales. Quant aux cellules éosinophiles, leur rôle physiologique est discuté. Pour certains (Lièvre) il est accessoire, car dans les parathyroïdes infantiles, pourtant actives, ces cellules

sont rares, alors qu'elles sont plus fréquentes chez le vieillard. Pour d'autres auteurs (Maresh, Tana-zewski), elles paraissent être un signe précieux d'hyperfonctionnement. Elles sont en effet beaucoup plus nombreuses en général dans les adénomes toxiques que dans les glandes normales.

Ainsi donc l'hyperplasie parathyroïdienne se caractérise histologiquement avant tout par une augmentation des cellules principales qui sont volumineuses avec un gros noyau et un protoplasme parfois compact, parfois vacuolaire, et qui sécrète une substance colloïde. L'on constate généralement une augmentation souvent considérable des cellules éosinophiles. La glande est compacte, brun chamois, de type infantile, la graisse ayant presque disparu. Parfois la capsule présente un éclatement comme dans certaines hypertrophies expérimentales (Welti, Huguenin, Placa).

Nous trouvons la plupart de ces caractères dans les cinq observations d'ostéoses cancéreuses. Certes, sauf dans le cas de Klemperer, les dimensions des parathyroïdes sont à peine augmentées. Tous les auteurs se sont demandés s'il s'agissait d'une hyperplasie ou d'un adénome.

Klemperer conclut plutôt à l'hyperplasie, car les autres parathyroïdes présentaient des modifications cellulaires comparables. Dans les autres observations, il s'agissait également d'hyperplasie ; mais l'on constatait des micro-adénomes également.

Nous avons déjà vu que l'ostéite de Reckling-

hausen était due tantôt à un adénome, tantôt à une hyperplasie. De même dans l'acromégalie, on trouve tantôt un adénome chromophile, tantôt une hyperplasie de cellules éosinophiles de l'hypophyse (Atkinson trouve 40 % d'adénomes pour 16 % d'hyperplasies, et Cushing cite des chiffres analogues).

Dans les syndromes de basedowiens on peut faire la même remarque sur les adénomes et les hyperplasies. Nous touchons là au problème tant de fois discuté de leurs rapports respectifs. Cette discussion n'a peut-être pas l'importance que l'on pourrait croire de prime abord, car l'essentiel est de savoir s'il y a ou non hyperfonctionnement physiologique.

Il nous reste, avant de pouvoir affirmer cet hyperfonctionnement, à examiner les cas d'adénomes non fonctionnels. L'on sait que pour la thyroïde, par exemple, il existe des adénomes simples sans rôle physiologique et quelques adénomes toxiques. Il semble qu'il en soit ainsi pour les parathyroïdes. Jadis, quelques cas d'adénomes non fonctionnels avaient été décrits, mais ils sont anciens et l'on n'en peut tirer aucune conclusion. Depuis ces dernières années, nous en connaissons quelques cas, dont trois où l'hyperparathyroïdie a été recherchée sans succès (Bergstrand, Maresh, Welti), mais il faut insister avec Lièvre sur la grande rareté de ces constatations, les adénomes parathyroïdiens étant dans l'immense majorité des cas sécrétoires.

Des adénomes microscopiques et des hyperplasies légères ont été signalés dans les ostéopathies de ca-

rence dans la maladie de Paget, le rachitisme. Les parathyroïdes des vieillards sont souvent augmentées et l'on a trouvé dans certains cas d'ostéoporose sénile des hyperplasies avec micro-adénome à cellules éosinophiles (Maresh).

Dans la discussion qui suivit notre communication, Decourt envisagea cette explication. Or dans notre observation il n'y avait pas d'ostéoporose sur les os respectés par le cancer (les radios en font foi ainsi que l'examen histologique des parties saines du squelette) et les autres cas analogues au nôtre concernent des sujets de 49, 46, 40 et 38 ans. .

Nous pouvons donc conclure que dans ces cinq observations, il existait une hyperparathyroïdie généralement légère, se traduisant par une hyperplasie glandulaire avec, parfois, des microadénomes.

Quelle est la fréquence de cet hyperfonctionnement dans l'ostéose cancéreuse diffuse ? Celui-ci, à première vue, paraît rare à côté de si nombreux cas observés. En réalité, l'attention n'est attirée sur le rôle des parathyroïdes dans les troubles osseux que depuis les travaux d'Erdheim (1906) et surtout de Mandl (1926), c'est-à-dire depuis peu, et ce n'est que depuis quelques années seulement que certains auteurs recherchent systématiquement les parathyroïdes dans ces affections. Dans bien des cas encore on néglige de parler de l'état de ces glandes dans les observations ; parfois on note « parathyroïde normale » sans préciser l'absence de modification histologique.

De plus, comme il s'agit d'une hypertrophie légère, celle-ci est difficile à déceler. Les parathyroïdes, nous l'avons vu, peuvent être cachées et aberrantes, ce qui constitue une difficulté supplémentaire.

Il faut donc dans toute autopsie de carcinomatose du squelette rechercher toutes les parathyroïdes et les prélever pour un examen histologique. A la mort de notre malade, seul le cas de Klemperer était publié, et nous pouvions soulever l'hypothèse d'une coïncidence entre les lésions osseuses et le micro-adénome parathyroïdien. Mais depuis, deux autres observations ont été connues et nous croyons qu'il y en aurait un plus grand nombre si l'on avait prélevé systématiquement toutes les parathyroïdes en vue d'un examen microscopique.

Myélome multiple

Après ces métastases osseuses cancéreuses diffuses, nous décrirons le myélome multiple, néoplasie qui envahit progressivement le squelette. En raison de sa nature, ainsi que de sa ressemblance clinique et radiologique avec l'épithélioma secondaire, nous croyons pouvoir les ranger dans le groupe des ostéoses cancéreuses diffuses.

Cette affection a été étudiée par Rustizkyen en 1873, puis par Kahler en 1889. Son étude histologique a été reprise par Oberling qui le divise en réticulosarcome, tumeur jeune et non différenciée de la trame, et en myélosarcome, tumeur différenciée et évolutive de la moelle osseuse.

Cliniquement le myélome multiple se révèle par des douleurs analogues à celles du cancer, mais siégeant surtout au thorax (Langeron, Martin, Guichard); parfois au contraire, c'est une fracture spontanée qui survient et prouve l'atteinte osseuse (de Gennes, d'Allaines, Gally); enfin on note un fléchissement notable de l'état général: asthénie, anémie, état subfébrile souvent, amaigrissement important (22 kgs: Barr et Bulger).

A l'examen, l'on peut constater des zones douloureuses au palper, dans les régions occupées par les os plats du thorax (clavicule, côtes, sternum). Le crâne, le rachis, le bassin, le grand trochanter sont parfois sensibles.

Dans quelques cas, tel celui de Langeron et de ses collaborateurs, l'on trouve des masses molles faisant corps avec l'os et envahissant le tissu cellulaire avoisinant. Il existe parfois des adénopathies et une splénomégalie.

L'étude du sang permet de déceler tantôt l'absence d'anomalie (Caylor et Nickel), tantôt une anémie modérée (3.000.000 de globules rouges, comme dans le cas de Carnot et de ses collaborateurs, premier examen, et celui de Barr et Bulger), tantôt une anémie très basse (980.000 globules rouges : R. et Mme Mach). La radiothérapie contribue à cette diminution.

Les globules blancs sont parfois diminués (Carnot, R. et Mme Mach), parfois la formule est normale (Langeron et ses collaborateurs). Parfois il existe une hyperleucocytose avec tendance subleucémique de très haute importance.

Rappelons qu'un état voisin des anémies myélogène décrit dans les cancers du sein a pu être constaté. R. et Mme Mach ont trouvé 8 % d'hématies nucléées et 22 % de myélocytes.

La calcémie est tantôt normale (cas de Langeron, Carnot, de Gennes et leurs collaborateurs), tantôt augmentée (Caylor et Nickel, Barr et Bulger, R. et Mme Mach).

De Gennes a constaté une hypercalcémie considérable s'accompagnant d'athérome des temporales. Tchistowitsch et Kolesnikoff ont signalé des calcifications métastatiques.

Enfin la phosphatase est parfois normale (Carnot), parfois élevée (de Gennes).

Les urines sont d'un intérêt très grand à cause de la recherche de l'albumosurie de Bence Jones. Celle-ci manque assez souvent (Carnot, Coste, R. et Mme Mach). Par contre elle a été rencontrée dans de nombreux cas que citent Caylor et Nickel. Quand elle existe elle a une valeur quasi absolue (Huguenin, Thibaut, Millot, Magnus-Levy, Sabadini, Montpellier, Chechan). C'est donc un signe très important à rechercher toujours.

La radiographie du squelette donne des renseignements de tout premier ordre. L'on constate comme dans les métastases secondaires ostéolytiques des taches claires arrondies, à l'emporte-pièce, sans zone de densification périphérique, donnant parfois l'aspect de taches de léopard. Il n'y a pas de réaction périostique, ni de décalcification à distance. Les lésions siègent surtout aux côtes, au sternum, à la clavicule, mais également au rachis, au bassin, au crâne. Le maxillaire inférieur est respecté, alors que cette localisation est très fréquente dans les ostéoses parathyroïdiennes.

Le diagnostic parfois très délicat avec un cancer secondaire des os n'est, dans quelques cas, fait qu'à la biopsie qui n'est pas toujours démonstrative.

La ponction sternale pratiquée une fois par Carnot et ses collaborateurs semble, nous l'avons vu, la méthode de choix. L'on constate une « culture pure » de certains éléments rappelant les myélocytes, les

myéloblastes, les érythroblastes, les lymphocytes et l'on peut alors affirmer respectivement qu'on a affaire à un myélocytome, un myéloblastome, un érythro-sarcome, un lymphocytome, un plasmocytome. Ce dernier a une évolution plus lente.

Le myélome multiple abandonné à lui-même aboutit à la mort en deux ans environ. Des fractures spontanées se multiplient, la colonne vertébrale s'affaisse (Turner) et la cachexie s'installe. Les métastases viscérales sont rares, et en tous cas très tardives. Elles peuvent siéger au foie, à la rate, aux poumons, aux ganglions.

L'évolution du myélome multiple est dominée avant tout par sa radiosensibilité. Celle-ci, légère dans certains cas (Carnot) est au contraire extrême dans la si curieuse observation de de Gennes, d'Allaines et Gally, qui suivent depuis douze ans et maintiennent en bonne santé un malade atteint de myélome multiple vérifié histologiquement.

Ajoutons que, dans les autopsies, l'on ne signale généralement pas l'état des parathyroïdes. Dans plusieurs cas, tel celui de Carnot, elles ont été trouvées normales.

Nous ne connaissons que le cas de Barr et Bulger, où le myélome multiple est accompagné d'une légère hyperplasie parathyroïdienne. Dans cette observation, fait intéressant, on note, comme dans la maladie de Recklinghausen, l'apparition de néphrite chronique et de disséminations calciques dans les poumons, l'estomac et les reins.

En résumé, le myélome multiple est une affection qui ressemble énormément aux métastases épithélio-mateuses multiples des os. Même avec les clichés radiographiques, le diagnostic peut être impossible parfois (Carnot, Marchal et leurs collaborateurs).

L'on sait, en effet, qu'il est des cas où l'on ne peut déceler le cancer primitif, que d'autre part dans le myélome la formule sanguine est souvent normale (Caylor et Nickel) et la splénomégalie absente. Si le myélome n'est radiologiquement jamais édificateur, il en est de même de bien des cancers secondaires ostéoporotiques et l'étude des localisations électives ne donne que de légères nuances sans grand poids. C'est pourquoi la présence d'albumosurie de Bence Jones est un argument d'une grande valeur en faveur du myélome. Mais on sait qu'elle est inconstante. Si bien qu'en dernier ressort c'est la biopsie, ou mieux la ponction sternale qui tranchera le différend.

Physiologie des parathyroïdes

La physiologie des parathyroïdes n'est connue que depuis quelques années. En 1835, Reynard remarqua que la thyroïdectomie était mortelle. On ignorait encore l'existence des parathyroïdes. Celles-ci, découvertes par Sandstroëm en 1880, furent étudiées par Gley en 1891 qui les rangea parmi les glandes à sécrétion interne.

Dans une première étape l'on décrivit les syndromes d'insuffisance parathyroïdienne. Moussu, puis Vasale et Generali extirpèrent les glandules chez le chien et déclenchèrent une tétanie. Eiselberg montra qu'une greffe parathyroïdienne empêchait ces accidents.

Quant au syndrome d'hyperfonctionnement, il est de découverte récente. En 1904, Askanasy trouva par hasard un adénome parathyroïdien à l'autopsie d'un malade atteint d'ostéite fibrokystique. Deux ans plus tard Erdheim étudia le rôle des parathyroïdes dans le métabolisme du calcium et émit l'hypothèse de l'hypertrophie compensatrice. Mais les véritables progrès datent de 1925 (découverte de la parathormone par Collip) et de 1926 (ablation par Mandl d'un adé-

nome parathyroïdien dans une ostéite de Recklinghausen).

Un fait domine, en effet, la question de l'hyperparathyroïdie : la découverte de la parathormone (Collip, 1925). Collip a extrait des parathyroïdes du bœuf une substance, soluble dans l'eau, qui contient l'hormone — cette dernière n'ayant pu être isolée à l'état pur. Quoi qu'il en soit, ce produit est très actif par injections (au contraire il est sans effet par voie buccale).

Voici les résultats de l'injection expérimentale de parathormone. On constate avant tout de l'hypercalcémie : Collip, Clark, Scott, ont noté des chiffres dépassant 200 mgr. par litre, mais, fait important, si l'on prolonge les injections, la calcémie tend vers la normale (Albright et ses collaborateurs).

Au contraire la phosphatémie est très basse.

L'élimination urinaire du calcium et du phosphore est très augmentée. Au contraire le calcium fécal et le phosphore fécal ne varient guère.

Ajoutons à ces signes importants une baisse de la réserve alcaline, une augmentation de la viscosité sanguine, une diminution du temps de coagulation, un léger effet diurétique et hyperglycémiant (les injections répétées de parathormone détermineraient une hyperplasie langerhansienne : Faust et Ferranini, Cœhlo et Oliveira). L'on constate des troubles digestifs et cardio-vasculaires voisins de ceux de l'ostéite fibro-kystique de Recklinghausen, une hypotonie musculaire, une hypoexcitabilité électrique avec

diminution de la chronaxie, une formation de dépôts calcaires aux reins, aux poumons et à l'estomac, enfin et surtout une décalcification du squelette que nous allons étudier

En 1926 Greenwald et Gross, après des bilans calciques, conclurent que l'énorme déperdition constatée sous l'influence des injections de parathormone ne pouvait s'effectuer qu'aux dépens du squelette. Ce n'est seulement en 1929 que Bauer Aub et Albright observèrent des lésions osseuses par une injection quotidienne de 10 unités au lapin, et prouvèrent que la décalcification était due à l'hyperparathyroïdie.

Mais c'est à Johnson et Wilde et surtout à Jaffé, Bodansky et Blair que l'on doit les premières constatations histologiques. Ils employèrent des doses très fortes et remarquèrent une résorption de l'os spongieux et cortical, un envahissement des canaux de Havers et de la moelle par du tissu fibreux, l'existence de lacunes de Howship contenant des ostéoclastes, la formation de tissu ostéoïde et de kystes dans la cavité médullaire.

C'étaient donc les lésions histologiques de l'ostéïte de Recklinghausen. La reproduction de cette maladie a été effectuée chez l'homme dans les mêmes conditions par Johnson et Wilde, Mme Parhon, Stephanesco.

Depuis, de multiples travaux sur l'animal ont confirmé ces expériences (Hans Funchs et Von Falkhausen, Johnson et Wilde, Mandl et Hebelha, Marx, Bréchet et Pergola, Leriche et Jung, Ishibara).

Dans les cas d'hyperparathyroïdie légère, on ne constate qu'une résorption lacunaire sans fibrose. Il faut une assez forte dose d'extrait pour reproduire la maladie de Recklinghausen, sa décalcification, ses kystes, ses tumeurs brunes, ses métastases calciques et ses caractères histologiques.

Depuis la découverte d'Askanasy et les travaux d'Erdheim, on connaissait la présence d'adénomes parathyroïdiens dans la maladie de Recklinghausen, mais on croyait qu'il s'agissait d'une hypertrophie fonctionnelle destinée à compenser la déperdition de calcium. Or les résultats post-opératoires de Mandl, souvent confirmés par d'autres auteurs, réduisirent à néant la théorie d'Erdheim, du moins dans ce cas, et l'on aboutit à la notion que les troubles osseux de la maladie de Recklinghausen étaient secondaires à une hyperparathyroïdie.

Ainsi des chemins différents ont abouti à des conclusions analogues : c'est bien l'excès de parathormone qui provoque dans cette maladie l'hypercalcémie, l'hypophosphatémie, l'hypercalciurie et l'hyperphosphaturie, l'hypotonie et l'hypoexcitabilité musculaire, les troubles digestifs et cardio-vasculaires et surtout les lésions squelettiques que nous avons décrites.

Comment agit la parathormone ? Comment peuvent s'expliquer ces constatations expérimentales et pathologiques ?

Plusieurs théories ont été émises :

Pour Albright l'hormone parathyroïdienne abais-

serait le seuil rénal d'élimination des phosphates. Elle provoquerait donc une hypophosphatémie et secondairement une déminéralisation osseuse avec hypercalcémie.

Ce mécanisme est séduisant au premier abord car il est l'inverse de celui qui est admis par le plus grand nombre d'auteurs (Rivoire) pour la tétanie. Toutefois il ne semble pas vérifié expérimentalement par les résultats constatés après néphrectomie et médicalement par les lésions rénales avec altération de la perméabilité constatées dans les maladies de Recklinghausen. Aussi certains auteurs, notamment Rivoire, écartent cette théorie.

Collip et ses élèves ont émis l'hypothèse suivante : la parathormone activerait les ostéoclastes qui détruiraient ultérieurement l'os. En réalité cette théorie n'est pas confirmée par les faits, car l'étude histologique des os des animaux à qui on avait injecté des doses modérées d'extrait montre que la déminéralisation commence avant la prolifération des ostéoclastes. D'ailleurs cette théorie n'explique pas l'hypophosphorémie et ne s'applique pas à l'hypoparathyroïdémie.

L'hypothèse la plus communément admise est celle du calcium X, émise par Greenwald et Gross en 1925 et modifiée par Mac Lean et Hastings. La parathormone, par action catalytique, favoriserait la formation d'un complexe calcique soluble non ionisable, le calcium X, qui s'éliminerait par les urines.

Dans l'hypoparathyroïdie l'absence de formation

de ce complexe ralentirait l'élimination urinaire de phosphore et de calcium. Dans l'hyperparathyroïdie au contraire l'excès de calcium X accentuerait la calciurie et la phosphaturie et provoquerait une déminéralisation. Mais il faut admettre que le complexe contient beaucoup de phosphore et peu de calcium pour comprendre d'une part l'hyperphosphatémie dans la tétanie, d'autre part l'hypophosphatémie dans l'hyperparathyroïdie.

C'est à dessein que nous avons présenté rapidement ces théories car elles sont encore discutées et nous ne pouvons pas nous appuyer sur elles pour conclure.

Au contraire nous possédons une certitude absolue d'après laquelle nous raisonnerons : ce sont les résultats expérimentaux obtenus par l'injection de parathormone et qui concordent, nous l'avons vu, avec les déductions physiologiques tirées de l'étude de la maladie fibrokystique de Recklinghausen.

Parathyroïdes et glandes endocrines.

HYPOPHYSE. — Nous étudierons tout d'abord les corrélations parathyroïdo-hypophysaires qui sont de la plus haute importance.

En 1920, Smith remarqua chez les rats hypophysectomisés une atrophie parathyroïdienne. Cette expérience fut confirmée par Koster et Geesnik, puis par Houssay Biasotti et Gonzalez, enfin par Houssay et Sanmartino qui, chez le chien, constatèrent une

atrophie glandulaire (cellules rétrécies à protoplasme granuleux, parfois atrophie complète). Ces auteurs n'évitèrent pas l'atrophie par l'injection d'extrait de lobe anté-hypophysaire. Enfin signalons qu'Evans trouva de l'hypocalcémie et Schour et Van Dyke l'oblitération progressive des cavités pulpaire des dents constatées dans la tétanie. En somme l'ablation de l'hypophyse détermine un certain degré d'insuffisance parathyroïdienne.

Au contraire, après l'injection d'extraits hypophysaires, l'on produit, chez le rat notamment, une nette hypertrophie des parathyroïdes. Le protoplasme de ces glandules est presque exclusivement formé de cellules claires volumineuses. Les cellules éosinophiles sont rares, les vaisseaux très abondants. Bref il s'agit d'un hyperfonctionnement de type infantile. De plus on constate de l'hypercalcémie (Anselmius et Hoffmann).

Ce phénomène est dû à un hyperparathyroïdisme secondaire, car l'administration d'extraits antéhypophysaires est sans effet sur la calcémie des rats parathyroïdectomisés.

Tous ces faits prouvent donc l'existence dans le lobe antérieur de l'hypophyse d'une parathyrostimuline. Celle-ci, que l'on peut rapprocher de la thyroïdostimuline, de la pancréaticostimuline, de la gonadostimuline, est en grande quantité dans l'urine des femmes enceintes et explique l'abondance de parathormone dans le sang pendant la gestation (Riviere).

Au point de vue clinique ces notions sont du plus haut intérêt, car elles prouvent la possibilité d'hyperparathyroïde d'origine hypophysaire. Dans l'adénome basophile de Cushing les parathyroïdes sont augmentées et cette hypertrophie est analogue à celle des lapins qui ont reçu une quantité importante d'extrait antéhypophysaire. D'ailleurs cliniquement il existe dans cette affection une décalcification osseuse occasionnant des fractures, de l'hypercalcémie et de l'hypercalciurie.

L'on connaît des cas de maladie fibro-kystique de Recklinghausen secondaires à un adénome hypophysaire trouvé à l'autopsie (Schmorl et Molincus, Erdheim et Lloyd). Dans ces observations, plutôt qu'un adénome parathyroïdien unique on trouve généralement une très importante hypertrophie de toutes les parathyroïdes.

Enfin, dans l'ostéose cancéreuse diffuse avec hyperplasie parathyroïdienne, il existe un cas (Klemperer) où l'on a constaté une tumeur hypophysaire, mais celle-ci occupait le lobe postérieur. Nous reviendrons ultérieurement sur cette observation.

AUTRES GLANDES ENDOCRINES. — Moins importantes sont les corrélations des parathyroïdes et du pancréas. On sait qu'expérimentalement l'ablation du pancréas détermine de l'atrophie parathyroïdienne et que l'injection de parathormone provoque une hyperplasie langerhansienne. Cliniquement on a constaté parfois une légère hypoglycémie dans les os-

téites fibrokystiques. Nous ne ferons que signaler d'autres corrélations encore plus éloignées de notre sujet : l'injection d'extraits thymiques provoque dans quelques cas la tétanie ; la parathyroïdectomie peut occasionner l'atrophie des glandes génitales.

Enfin il existe des rapports importants mais encore très mal connus avec le système sympathique. L'on peut trouver de l'hypocalcémie dans les sympathectomies. Par contre Leriche a parfois tenté cette opération avec succès pour réactiver les parathyroïdes dans la tétanie.

Aucun de ces faits ne peut être à l'origine des réactions parathyroïdiennes constatées dans l'ostéose cancéreuse diffuse, aussi nous n'avons fait que les citer.

Parathyroïdes et carence en vitamine D, en ultra-violet et en calcium.

On peut provoquer chez des poussins une décalcification du squelette avec hyperplasie des parathyroïdes par une nourriture pauvre en vitamine D ou dans une atmosphère privée d'ultra-violets (Doyle, 1925 ; Nonidez et Goodale, 1926 ; Sheard Higgins et Foster, 1930).

Ces derniers auteurs ont enfermé des poussins dans des cages de verre ambré qui retient les ultra-violets et la plupart des rayons violets. Malgré une nourriture normale, contenant une quantité modérée de vitamine D, ils virent apparaître une décalcification squelettique avec une nette hypertrophie para-

thyroïdienne. Leurs cellules étaient volumineuses, les mitoses fréquentes, il existait parfois des kystes.

Ces phénomènes osseux et glandulaires peuvent regresser, soit avec une ingestion importante d'huile de foie de morue ou de vitamine D, soit par l'irradiation des poussins avec des ultra-violets (Sheard et Wilder).

Il s'agit dans ce cas vraisemblablement d'une hypertrophie compensatrice, car si on injecte de la parathormone à ces animaux l'on n'observe pas d'hyperplasie parathyroïdienne et l'on peut conclure de cette expérience le schéma suivant : carence en vitamine D ou ultra-violets → ostéoporose → hypertrophie parathyroïdienne de travail.

Très intéressantes sont les expériences pratiquées sur les animaux en cage, par suite du manque de calcium ou d'ultra-violets.

Marine, en 1924, constata sur des oiseaux soumis à un régime pauvre en calcium une augmentation de parathyroïde.

Cette hypertrophie a été trouvée par Sorour sur des rats en cage, privés de calcium. Cet auteur aurait remarqué que les parathyroïdes étaient surtout formées de cellules principales foncées, si ces animaux étaient restés dans l'obscurité, et de cellules principales claires, s'ils avaient été exposés à la lumière.

Oberling et Guérin, en 1934, firent des expériences intéressantes sur des poules maintenues en cage, sans gravier. Celles-ci présentaient macroscopiquement

des lésions osseuses caractérisées par un ramollissement du squelette qui se déformait et se déminéralisait. Histologiquement il s'agissait, dans certains cas, de lésions du type rachitisme-ostéomalacie, caractérisées par l'élargissement considérable des canaux de Havers, la décalcification par halistérèse, l'absence de fibrose et l'association fréquente de lésions à type rachitique.

Dans d'autres cas l'on constatait des lésions d'ostéite fibreuse, avec décalcification par ostéoclasie, lacunes de Howship, abondance de myéloplaxes, fibrose médullaire et osseuse et parfois lisérés ostéoïdes de néoformation osseuse.

Enfin souvent il existait une intrication des deux types. Quant aux parathyroïdes, elles étaient très augmentées (3 à 4 fois le diamètre normal) et présentaient un état physiologique d'hyperfonctionnement. La capsule était parfois éclatée, souvent distendue.

Les troubles osseux étaient dus à l'absence de gravier (et non de vitamine D), car avec un régime riche en calcium on n'observait pas de troubles squelettiques même avec une carence en vitamines et ultra-violets.

Toutefois le rôle de la lumière est très important, car aucun des animaux maintenus à l'obscurité n'a présenté de lésions du type d'ostéite fibreuse. Ce sont des décalcifications ostéomalaciques qui ont été constatées en pareil cas.

Les auteurs concluent que l'enchaînement des faits

est le suivant : carence calcique alimentaire → réaction parathyroïdienne destinée à puiser dans les réserves minérales de l'os → décalcification et ostéopathie chronique.

Cette hypertrophie parathyroïdienne est secondaire comme le voulait Erdheim, mais elle n'est pas destinée, comme le pensait cet auteur, à empêcher la décalcification ; c'est elle qui la provoque, afin sans doute de maintenir l'équilibre minéral des humeurs.

Oberling et Guérin pensent que c'est dans le but d'empêcher l'hypocalcémie et ses accidents. Toutefois ils ont constaté de l'hypercalcémie dans leur dosage.

Enfin, fait intéressant, tous les animaux placés dans les mêmes conditions n'ont pas eu des lésions osseuses analogues. Certains en étaient exempts. Il y a donc un rôle constitutionnel très important. D'ailleurs, Hellner remarqua en 1927 que certains singes de cage, et ceux-là seulement, présentaient des lésions du type ostéite fibreuse, mais de très nombreux animaux de la même race, placés dans les mêmes conditions, en étaient indemnes.

Chez l'homme, Russell, M. Wilder et Llevelyn, en 1936, ont constaté la présence d'adénomes parathyroïdiens dans les avitaminoses D. Ces faits sont plus fréquents chez la femme vers la cinquantaine, et surtout dans les régions industrielles des pays nordiques où il existe une certaine carence en rayons ultra-violets. Ces phénomènes s'extériorisent après une longue latence chez certains sujets seulement et

les auteurs insistent sur la prédisposition individuelle.

Si nous avons exposé ces faits, c'est qu'ils nous seront très précieux pour expliquer les hyperplasies parathyroïdiennes dans les ostéoses cancéreuses diffuses. Nous avons, en effet, des bases solides pour leur discussion : d'abord nous connaissons, dans certaines affections osseuses comportant une décalcification, l'existence d'une hypertrophie parathyroïdienne secondaire qui tend, non pas à limiter la déperdition osseuse, comme le pensait Erdheim, mais à l'exagérer. Enfin la notion de l'inconstance de ces réactions glandulaires, reconnue expérimentalement et cliniquement, nous sera également de la plus haute utilité pour l'interprétation des faits.

Influence d'une dérivation prolongée de la bile sur les parathyroïdes.

Si l'on pratique une fistule biliaire, les graisses ne sont plus assimilées et les acides gras sont éliminés sous forme de savon de calcium. Cette perte de calcium est neutralisée par une mobilisation de chaux du squelette. Il se produit donc une ostéoporose et une acidose provoquée par la dérivation de la bile alcaline.

Doyen en 1900, Pavlov en 1905, avaient remarqué la décalcification. Un grand progrès technique a été réalisé par Tammann qui, après ligature du cholédoque, aboucha la vésicule biliaire à la vessie. Des

expériences récentes ont été faites par Diétrich (1925), Lœwy (1931), puis Leriche et Jung (1935).

En quelques semaines on constate un ramollissement osseux et, au bout de trois mois, surviennent des fractures spontanées. Les os présentent une forte fibrose. La décalcification s'opère par halistérèse, sans intervention des ostéoclastes, ce qui la différencie de la maladie fibrokystique de Recklinghausen. Les os les plus touchés sont les côtes, les vertèbres, les os plats, le fémur (Lœwy). Il n'y a pas d'hypercalcémie. Enfin les parathyroïdes sont hypertrophiées.

Ce fait, signalé par Diétrich, qui n'en a pas tiré de conclusion pathogénique, fut repris par Lœwy, qui émit l'explication suivante : sous l'influence d'une perte de chaux par les selles, il se produit un déséquilibre des substances minérales du sérum causant une stimulation des parathyroïdes. Celles-ci s'hyperplasient et provoquent de la décalcification. Cette hyperparathyroïdie cesse trois semaines après la réimplantation du cholédoque (Leriche et Jung).

Exemples cliniques d'hyperplasies parathyroïdiennes secondaires à des affections osseuses.

En clinique, l'on connaît des hyperplasies parathyroïdiennes causées par le rachitisme (Pappenheimer et Minor) et l'ostéomalacie (Snapper), mais elles sont inconstantes et la part individuelle est manifeste.

Dans ces cas on constate de l'hypophosphatémie,

mais rarement de l'hypercalcémie comme dans l'ostéite fibrokystique. Dans l'ostéomalacie, le taux du calcium sanguin est souvent abaissé.

Dans le rachitisme ou le nanisme rénal, causé par une néphrite chronique, avec souvent anomalies des uretères et des bassinets, l'on constate une hyperphosphatémie déterminant de l'acidose, celle-ci provoquant à son tour une décalcification souvent importante (Snapper).

Cette déperdition de calcium a déterminé dans un cas connu (Schelling et Remsen) une hyperplasie de toutes les parathyroïdes. Ces auteurs pensent que cet hyperfonctionnement peut être expliqué par une hyperphosphatémie observée dans leur cas. Ils émettent l'hypothèse que la fonction des parathyroïdes consiste à maintenir le taux normal des phosphates sanguins. La régulation du métabolisme du calcium serait accessoire. Nous reviendrons sur cette théorie.

Interprétation des faits

Après cette rapide étude physiologique des parathyroïdes qui nous a paru nécessaire, nous allons essayer d'expliquer ces phénomènes glandulaires constatés dans l'ostéose cancéreuse diffuse.

Tout d'abord une question se pose : s'agit-il d'une coïncidence ?

Nous ne le pensons pas. En effet à la mort de notre malade nous ne connaissions que le cas de Klemperer, et nous pouvions hésiter. Mais, depuis, d'autres observations analogues ont été connues. D'ailleurs, tout ce que nous avons exposé sur la physiologie des parathyroïdes nous montre le rapport de ces glandes avec les os et nous permettent de penser que dans les énormes décalcifications rencontrées dans les métastases osseuses, ces glandes doivent jouer un rôle.

Il ne s'agit donc pas de coïncidence. D'ailleurs tous les auteurs qui ont publié les observations d'ostéose cancéreuse avec réaction parathyroïdienne partagent cet avis.

Dans notre cas on pouvait, toutefois, soulever une autre hypothèse : L'ostéoporose sénile. C'est ce qu'a

fait Decourt dans la discussion qui a suivi notre communication.

Mais nous pouvons répondre que si notre malade était âgée, elle ne présentait pas d'ostéoporose. En effet les radios des extrémités du squelette indemnes de cancer écartent cette hypothèse. Bien plus nous avons tenu à confirmer notre impression par un examen macroscopique et histologique des rares régions du squelette épargnées par les métastases, et nous n'avons constaté aucune anomalie osseuse.

D'ailleurs dans les observations analogues à la nôtre, l'âge des malades était de 49, 46, 40 et 38 ans : l'ostéoporose sénile n'était donc pas en cause, et l'on ne pouvait pas expliquer ainsi les hyperplasies parathyroïdiennes.

Nous concluons donc avec tous les autres auteurs que les lésions parathyroïdiennes rencontrées dans l'ostéose cancéreuse diffuse ne sont pas dues à une coïncidence.

Il y a donc une relation de cause à effet entre les troubles osseux et glandulaires. Dans quel sens s'opère-t-elle ?

L'hyperplasie parathyroïdienne est-elle primitive ?

Nous avons longuement envisagé cette hypothèse avant la publication de notre cas. En effet, on est frappé par l'absence totale de métastase ganglionnaire et viscérale. Il s'agit d'une ostéose cancéreuse diffuse isolée, et l'on pouvait se demander si une hyperplasie parathyroïdienne primitive déterminant

une décalcification du squelette n'aurait pas créé un « locus minoris resistentiæ » plus volontiers envahi par les cellules cancéreuses.

Dans la discussion qui suivit notre communication Decourt formula l'hypothèse suivante : l'ostéoporose qu'il supposait aurait favorisé le développement des métastases osseuses. Il remarqua en effet que les localisations de ces deux affections étaient identiques. Cette hypothèse pourtant séduisante ne nous semble pas correspondre aux faits.

D'abord nous n'avons pas constaté d'ostéoporose dans notre cas. Ensuite dans les autres observations analogues à la nôtre que nous avons résumées, l'âge des malades était en moyenne de 43 ans. Il n'y avait donc pas de raréfaction osseuse primitive. Enfin la localisation des métastases squelettiques était la même dans notre cas que dans les autres ostéoses cancéreuses diffuses, avec ou sans hyperplasie parathyroïdienne.

La localisation des métastases dépend donc du néoplasme lui-même et non de l'ostéoporose pré-existante, ni de l'hyperparathyroïdie. D'ailleurs il existe, nous l'avons vu, plusieurs cas d'ostéose cancéreuse diffuse où la topographie des lésions est analogue à la nôtre, où l'absence totale de métastase viscérale et ganglionnaire est aussi frappante et où l'hyperplasie parathyroïdienne n'a pas été signalée. Nous en avons cité des exemples.

Ces cas ont été jusqu'ici expliqués par une affinité osseuse des cellules néoplasiques, et par une

immunité relative des autres tissus. C'est, nous le pensons, l'explication la plus vraisemblable dans l'état actuel de nos connaissances. En tout cas, nous pensons avec tous les auteurs qui ont rapporté des cas analogues au nôtre que cet hyperfonctionnement parathyroïdien n'a pas précédé l'apparition des métastases osseuses, mais qu'il a été secondaire aux altérations squelettiques généralisées.

Mais une objection vient à l'esprit : pourquoi certains cas seulement s'accompagnent de réaction parathyroïdienne ? En effet, ce fait est rarement signalé dans les observations d'ostéose cancéreuse diffuse. Nous avons vu qu'il est probablement plus fréquent que ne le pensent certains. Néanmoins les hyperplasies parathyroïdiennes sont très inconstantes, c'est indiscutable. Pour les expliquer nous n'aurons qu'à rappeler les expériences physiologiques que nous avons étudiées dans ce but.

Nous avons vu qu'Oberling et Guérin, dans leurs travaux sur les poules en cage, constatèrent l'inconstance des réactions parathyroïdiennes, qu'Hellner remarqua que certains singes en cage (et non tous) présentaient des troubles parathyroïdiens.

Et qu'enfin chez l'homme, Russel, Wilder, Llevellyn, trouvèrent dans les avitaminoses D et les carences en ultra-violets des hyperparathyroïdies inconstantes. L'on sait aussi depuis longtemps que dans le rachitisme et l'ostéomalacie humaine l'on peut constater

des hyperplasies parathyroïdiennes, mais non dans tous les cas.

Tous ces faits montrent le caractère individuel des réactions parathyroïdiennes, et l'inconstance de ces hyperplasies dans l'ostéose cancéreuse ne doit donc pas nous étonner.

Nous aboutissons donc à cette conclusion que les hypertrophies parathyroïdiennes constatées dans l'ostéose cancéreuse diffuse sont réactionnelles.

Cette hyperplasie détermine-t-elle un hyperfonctionnement glandulaire ?

Klemperer, devant les difficultés d'interprétation, soulève l'hypothèse que l'adénome représenterait un hypo-fonctionnement. En réalité, il ne pouvait conclure justement, car son cas est de 1923, c'est-à-dire antérieur à la découverte de la parathormone et à l'opération de Mandl. Au contraire, tous les auteurs qui depuis ont constaté des cas comparables, ont considéré l'hyperplasie glandulaire comme un hyperfonctionnement.

En effet, il existe, nous l'avons vu, des analogies frappantes avec les altérations parathyroïdiennes de la maladie de Recklinghausen. Certes, dans cette affection, les adénomes ou les hyperplasies sont énormes, mais dans l'ostéose cancéreuse l'on peut constater d'une part l'augmentation des parathyroïdes et d'autre part des caractères histologiques analogues à ceux rencontrés dans l'ostéite fibro-kystique.

Ainsi nous pensons qu'il s'agit d'un hyperfonction-

nement généralement léger et beaucoup moins considérable que dans la maladie de Recklinghausen.

L'hyperparathyroïdie, dans l'ostéose cancéreuse diffuse est-elle sous la dépendance directe des troubles osseux (décalcification) ou bien est-elle déterminée par un autre trouble glandulaire ?

Si nous avons exposé les corrélations hypophyso-parathyroïdiennes, c'est que dans un cas (Klemperer) l'hypophyse était atteinte, mais dans son lobe postérieur; le lobe antérieur paraissait indemne. Néanmoins l'on peut envisager l'hypothèse de son irritation par des lésions voisines, avec production exagérée de parathyroïdostimuline et hyperplasie parathyroïdienne secondaire. L'on sait en effet que la maladie fibro-kystique de Recklinghausen peut dans certains cas être due à un trouble hypophysaire. Nous en avons cité des cas. On trouve alors généralement une hyperplasie des quatre parathyroïdes plutôt qu'un adénome unique.

Dans le cas de Klemperer il s'agissait de l'hyperplasie d'une seule parathyroïde. Néanmoins celle-ci était énorme, de l'ordre de grandeur de celles constatées dans les maladies de Recklinghausen. Au contraire, dans les autres observations d'ostéose cancéreuse diffuse que nous avons citées, les parathyroïdes ne sont hyperplasiées que légèrement et aucun trouble hypophysaire n'a été signalé.

Est-ce à dire que l'atteinte hypophysaire doit expliquer certainement l'importante tumeur parathy-

roïdienne constatée par Klemperer ? Nous ne le croyons pas. Nous ne faisons que remarquer que dans le seul cas où les parathyroïdes étaient énormes on a trouvé une lésion hypophysaire. D'ailleurs bien des arguments tendent à détruire dans cette observation les corrélations entre les deux glandes : d'une part histologiquement le lobe antérieur était respecté; d'autre part, aucun trouble antéhypophysaire n'a été constaté par l'auteur. C'est pourquoi il est impossible de conclure. En tout cas, dans les autres observations, cette glande ne semble pas avoir causé l'hyperparathyroïdie puisque cliniquement aucun hyperfonctionnement de son lobe antérieur n'a été constaté et qu'anatomiquement aucune anomalie hypophysaire n'a été signalée.

Quant aux autres glandes endocrines, elles ne nous paraissent pas à l'origine des hyperplasies parathyroïdiennes constatées dans les différentes observations.

En définitive si l'on accepte l'observation de Klemperer où l'on ne peut conclure, les réactions parathyroïdiennes ne semblent pas commandées par un mécanisme glandulaire. C'est donc l'énorme trouble osseux qui en paraît la cause. C'est, en effet, la première idée qui vient à l'esprit quand on connaît l'importance des parathyroïdes dans le métabolisme du calcium. C'est d'ailleurs l'explication qui a été admise par tous les auteurs.

Nous avons vu que depuis Erdheim on sait que dans certaines maladies s'accompagnant de décalcifi-

cation osseuse (ostéomalacie, rachitisme) il existe parfois une réaction parathyroïdienne modérée. Dans ces maladies, où le tissu osseux est lui-même en partie décalcifié, l'on doit s'étonner de constater ces réactions parathyroïdiennes.

Que va provoquer en effet l'hyperparathyroïdie dans ces maladies osseuses ? Elle déterminera les troubles que l'on constate chez l'animal par l'injection de parathormone : elle va donc accroître la décalcification ; tendre à augmenter le calcium sanguin et urinaire, ainsi que le phosphore urinaire, tandis que la phosphorémie baissera.

Son effet semble donc nocif comme le remarquent Barr et Bulger. Il paraît également illogique selon l'expression de Decourt.

En effet, comme le fait remarquer si justement cet auteur, il ne s'agit pas d'un processus de défense destiné à combattre la décalcification osseuse, comme le prétendait Erdheim. C'est tout le contraire qui se passe, puisque la déperdition calcique tend à être augmentée.

Toutefois, sauf dans le cas de Klemperer, cet effet doit être minime, car les hyperplasies constatées sont faibles. L'on sait qu'il faut une dose forte et répétée de parathormone pour provoquer une décalcification notable ; d'ailleurs dans la maladie de Recklinghausen, l'adénome est énorme et d'autre part l'évolution lente.

Nous pensons donc que, sauf dans le cas de Klemperer, les hyperplasies parathyroïdiennes constatées

dans les ostéoses cancéreuses sont trop faibles pour décalcifier de façon notable l'os sain; d'ailleurs les examens radiologiques et histologiques des zones épargnées le prouvent. Néanmoins l'excès de parathormone peut accentuer l'action ostéolytique des cellules cancéreuses.

Pourquoi les parathyroïdes s'hypertrophient-elles?

Nous touchons là à un problème qui semble insoluble dans l'état actuel de nos connaissances. L'on ignore en effet le mécanisme qui régit la sécrétion de la parathormone.

Pour Oberling, Guérin et Lièvre, c'est la calcémie qui la conditionne.

Les auteurs se basent, pour soutenir cette théorie très séduisante, sur leurs expériences que nous avons étudiées. Néanmoins dans le dosage de calcium qu'ils ont effectué, ils ont trouvé de l'hypercalcémie; il faudrait donc admettre que la réaction parathyroïdienne avait largement dépassé son but et était devenue néfaste puisqu'elle accentue encore plus la décalcification.

Dans les cas d'ostéose cancéreuse diffuse cette théorie n'est pas applicable car l'on constate très souvent du fait de la décalcification une nette augmentation de la calcémie, et l'hyperparathyroïdie ne fait qu'en augmenter le taux.

Pour Schelling et Remsen, au contraire, c'est la phosphatémie qui conditionnerait la sécrétion glandulaire. C'est, nous l'avons vu, un cas de nanisme

rénal qui a conduit les auteurs à cette opinion. Dans le cas d'ostéose cancéreuse diffuse, la décalcification produit de l'hyperphosphatémie que l'excès de parathormone diminuerait. Cette hypothèse permet donc d'expliquer les faits. On sait d'ailleurs que l'hyperphosphatémie semble, à beaucoup d'auteurs, jouer le rôle initial dans la tétanie; l'hypocalcémie ne serait qu'une conséquence. Néanmoins, en clinique, dans la maladie de Recklinghausen, la phosphatémie passe au second plan et n'est pas toujours diminuée. Certes l'excrétion rénale semble jouer un rôle dans ces anomalies, mais bien des auteurs considèrent le taux de phosphore comme secondaire.

D'ailleurs, l'on peut trouver étrange que les parathyroïdes régularisent avant tout le phosphore sanguin et accessoirement le calcium, alors qu'il existe des accidents graves d'hypocalcémie. Néanmoins quelques auteurs avec Albright, considèrent que, dans l'hyperparathyroïdie, les modifications calciques sont secondaires aux phosphatiques.

Que conclure de cette longue discussion ?

Nous pensons qu'encore bien des problèmes restent obscurs, en particulier celui du mécanisme de la sécrétion des parathyroïdés. La physiologie de ces glandes est de découverte récente, et, en dehors de constatations expérimentales solidement établies, sur lesquelles nous nous sommes basés, il existe de nombreuses théories qui tentent d'enchaîner les faits.

Nous avons préféré ne pas prendre parti et avouer notre impossibilité d'expliquer ce phénomène, qui, à

l'heure actuelle, nous paraît illogique et qui, demain peut-être, semblera utile à d'autres points de vue.

Néanmoins, si l'on excepte ce problème, nous croyons pouvoir aboutir à des conclusions nettes; comme dans d'autres affections comportant de la décalcification osseuse, l'ostéose cancéreuse diffuse peut s'accompagner d'une hyperplasie parathyroïdienne réactionnelle généralement modérée. Cet hyperfonctionnement tend à augmenter la déperdition calcique et nous paraît actuellement illogique.

Diagnostic de l'ostéose cancéreuse diffuse

Dans la majorité des cas le diagnostic de l'ostéose cancéreuse diffuse est facile. Il s'agit par exemple d'une femme opérée d'un cancer du sein, qui se plaint de douleurs rachidiennes et pelviennes et parfois présente des fractures spontanées. L'on pense immédiatement aux métastases osseuses et la radiographie démontre la dissémination squelettique.

Mais dans d'autres cas, au contraire, le diagnostic est très difficile, le cancer primitif, généralement de faible volume, est ignoré. Il s'agit d'un minime squirrhe du sein, indolore, sans propagation locale, qui n'avait pas attiré, comme dans notre observation, l'attention de la malade.

Parfois c'est un minuscule noyau thyroïdien jusque-là inaperçu. Dans d'autres cas c'est un cancer prostatique, n'ayant pas provoqué de troubles urinaires. Enfin ce peut être un hypernéphrome sans histoire clinique et qui ne sera découvert qu'à l'occasion de la dissémination squelettique.

Dans tous ces cas, le cancer primitif passe inaperçu et leurs métastases osseuses dominent le tableau clinique.

Nous rappellerons que ce dernier se compose de douleurs tantôt modérées, tantôt très vives, siégeant surtout aux lombes et au pelvis, de fractures spontanées, et de troubles de l'état général (amaigrissement important, anémie généralement à type cancéreux, rarement myéloïde, poussées thermiques dans quelques cas).

Nous insisterons sur l'intérêt de la radiographie, laquelle fournit des renseignements capitaux qui conduiront au diagnostic dans la plupart des cas.

Quant aux signes chimiques (calcémie, phosphatémie, phosphatase, bilan calcique), ils sont sans grande importance, car leurs résultats sont variables et se retrouvent volontiers dans les autres affections qui peuvent simuler l'ostéose cancéreuse diffuse.

Sans diminuer la valeur considérable de l'examen radiographique, il est des cas où seule la biopsie a révélé l'affection.

Nous allons en voir l'intérêt dans les cas difficiles.

Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel est dominé par les caractères anatomo-radiologiques ; il se posera donc différemment dans la forme ostéoporotique et dans la forme condensante.

Forme ostéoporotique.

La première ne ressemble guère au tabès qui donne des fractures spontanées, à l'ostéopsathyrosis

de Lobstein, affection congénitale caractérisée par la coloration bleue des fontanelles, une laxité ligamentaire, une otosclérose et une aplasie périostique.

On éliminera les ostéoporoses thyroéennes, ovariennes, rénales (rachitisme rénal) et saturnine.

En effet, ces affections se caractérisent par une décacification uniforme et jamais on ne constate de géodes claires à l'emporte-pièce ni d'intégrité des extrémités des membres.

La xanthomatose du squelette a pu être discutée, non pas le syndrome de Schuller Christian, qui comporte en outre un diabète insipide et de l'exophtalmie, mais la xanthomatose isolée (Snapper); celle-ci siège généralement au crâne, mais peut intéresser les os longs. A la radiographie l'on constate des taches claires bien limitées; autour l'os est intact.

Dans quelques cas très rares l'on peut hésiter avec des kystes osseux multiples qui n'ont pas la localisation du cancer et se voient chez les sujets jeunes ayant un bon état général.

De même les enchondromes généralisés ont pu être discutés. Mais l'âge, la topographie des lésions et les signes généraux diffèrent.

Enfin nous signalerons l'ostéoporose de l'adénome basophile de Cushing, dont nous avons déjà parlé.

En pratique, deux diagnostics sont difficiles :

L'ostéite fibro-kystique de Recklinghausen et surtout le myélome multiple.

Schématiquement la première affection est différente.

Certes dans les deux cas il existe des douleurs osseuses, des fractures spontanées, mais les images radiologiques ne sont pas identiques.

Dans l'ostéose parathyroïdienne l'on constate une décalcification, mais celle-ci est généralisée et existe aussi bien aux tibias qu'aux fémurs.

La cavité médullaire est élargie. Les trabécules osseuses sont amincies, parfois même floues et difficiles à percevoir. En réalité on parvient généralement à les distinguer, mais elles sont rangées de façon désordonnée. Ce bouleversement architectural fait deviner l'effort de reconstruction osseuse ; mais les travées nouvelles n'ont ni la forme ni la disposition des anciennes.

Au crâne les lésions sont volontiers pagétiformes. L'on constate la disparition des couches interne et externe, coïncidant avec une hypertrophie diffuse. Toutefois, contrairement à la maladie de Paget, les os de la face ne sont pas indemnes, et dans l'ensemble l'irrégularité des lésions est plus importante.

Enfin à une période tardive, la décalcification est telle que les clichés sont très difficiles à prendre, les fractures sont multiples et les os longs très incurvés.

A ces lésions diffuses viennent s'ajouter des signes localisés.

Il existe des tumeurs fusiformes régulières qui repoussent mais respectent le périoste. Elles sont souvent constituées de plusieurs géodes. En outre l'on constate des kystes, ou plutôt des pseudo-kystes, ar-

rondis, irréguliers, de contour flou, parfois confluent (aux os longs par exemple).

Ces tumeurs et ces kystes sont disséminés sur le squelette et siègent aussi bien sur les fémurs qu'aux métacarpiens. Dans quelques cas ils peuvent manquer. Dans d'autres, toutefois, ils sont l'anomalie radiologique dominante, la décalcification étant minime.

Au contraire, dans l'ostéose cancéreuse diffuse ostéoporotique, les géodes, nous l'avons vu, sont nettes, à l'emporte-pièce, arrondies, sans décalcification à distance. Autour de ces taches les travées osseuses sont respectées. Il n'y a pas de reconstruction osseuse. Enfin les lésions sont très rares aux extrémités des membres.

Il existe, nous l'avons vu, une forme intermédiaire, où les lésions ostéoporotiques coexistent avec un effet de reconstruction osseuse. Le diagnostic peut être difficile, mais les géodes sont très régulières, claires, avec un liseré noir de condensation osseuse et s'opposent ainsi au flou de l'ostéose parathyroïdienne.

D'ailleurs la localisation est celle des métastases cancéreuses osseuses qui, nous l'avons vu, est particulière et s'oppose à celle de la maladie fibro-kystique de Recklinghausen.

Dans les cas typiques on peut donc distinguer radiologiquement les deux affections. Mais il est des cas difficiles, où les images radiologiques ne permettent pas d'affirmer le diagnostic qui pourtant doit

être fait sans tarder, car l'ostéose parathyroïdienne nécessite une intervention chirurgicale.

C'est alors que la biopsie s'impose (Lenormant, Wilmoth, Pergola). Elle permettra de constater dans la maladie de Recklinghausen une fibrose osseuse considérable (le tissu fibreux envahissant le tissu osseux décalcifié et surtout la moelle osseuse), une grande abondance de myéloplaxes et çà et là des plages de tissu ostéoïde.

Mais le diagnostic peut être difficile, car, d'une part, il existe des ostéoses parathyroïdiennes avec des lésions osseuses atypiques sur lesquelles ont insisté Oberling et Guérin. L'on constate alors une absence presque totale de myéloplaxes et une faible proportion de tissu fibreux, la décalcification semblant s'opérer par halistérèse.

Mais si, d'une part, les images histologiques de la maladie de Recklinghausen sont parfois atypiques, celles de l'ostéose cancéreuse diffuse peuvent l'être également. Ainsi dans l'observation IV la biopsie trochantérienne avait porté sur une zone très décalcifiée et déshabillée de cellules cancéreuses, et la lésion a été considérée comme une ostéose parathyroïdienne.

On devra dans le doute faire une deuxième biopsie et surtout pratiquer celle-ci dans une zone peu atteinte (Houdard et Mouchet), car dans des lésions trop décalcifiées on ne trouve pas de cellules cancéreuses (Roussy, Leroux, Coste).

C'est à dessein que nous avons omis dans la discussion les analyses chimiques. C'est qu'en effet elles ne peuvent pas servir pour distinguer les deux affections.

Schématiquement dans l'ostéose parathyroïdienne l'on constate une hypercalcémie, une hypophosphatémie, une hypercalciurie et une hyperphosphaturie.

Mais l'hypercalcémie peut manquer dans les cas peu évolutifs. D'autre part la phosphatémie est parfois normale et même peut être augmentée. C'est alors d'un fâcheux pronostic.

Dans l'ostéose cancéreuse diffuse, il peut exister de l'hypercalcémie, mais celle-ci s'accompagne d'hyperphosphatémie.

Toutefois, nous l'avons vu, la réaction parathyroïdienne peut se surajouter et augmenter le rapport Ca/P.

Quant à la phosphatase, elle est généralement plus élevée dans la maladie de Recklinghausen ; mais, nous l'avons vu, on a constaté également des chiffres très hauts, même dans les formes ostéoporotiques de l'ostéose cancéreuse et l'on ne saurait s'appuyer sur elle pour le diagnostic.

Ce ne sont pas non plus les troubles urinaires, digestifs, ou cardio-vasculaires de l'ostéite fibro-kystique qui peuvent apporter des arguments de poids.

Plus important est l'hypœxcitabilité neuromusculaire et l'augmentation de la chronaxie qui est un test important d'hyperparathyroïdie (Bourguignon).

Quant à la formule sanguine, elle est généralement

sans grosse valeur, sauf en cas d'anémie myéloïde, qui doit faire penser à l'ostéose cancéreuse. Mais, nous l'avons vu, c'est un fait rare.

Pour nous résumer, en l'absence de la notion d'un épithélioma primitif, le diagnostic peut être hésitant entre la maladie de Recklinghausen et la forme ostéoporotique de l'ostéose cancéreuse diffuse. Il doit être fait d'une part grâce à l'examen radiologique qui est d'un intérêt capital, et grâce à la biopsie qui s'impose au moindre doute.

Mais plus difficile encore est le diagnostic entre le myélome multiple et la forme ostéoporotique des métastases cancéreuses diffuses, lorsque l'on ignore l'épithélioma primitif.

En effet, la similitude des deux affections est frappante. Dans les deux cas il existe des douleurs diffuses, tantôt violentes, tantôt modérées, des fractures spontanées, et une altération de l'état général (asthénie, anémie, amaigrissement). Certes, dans le myélome multiple, les douleurs prédominent volontiers au thorax, alors que dans les métastases osseuses elles sont surtout lombaires et pelviennes. Mais c'est là une nuance fragile.

La présence de masses molles faisant corps avec l'os, occupant le thorax ou la région cervicale, est plus souvent rencontrée dans le myélome. De même une splénomégalie est en faveur de ce diagnostic : mais ce sont là des signes très inconstants et sans grosse valeur.

Quant à la formule sanguine, nous l'avons vu, elle est précieuse parfois pour différencier les deux affections, mais le plus souvent elle est banale.

Au point de vue radiologique il existe dans les deux cas des images analogues : mêmes taches claires à l'emporte-pièce, même absence de réaction périostique. Certes le myélome est uniquement ostéolytique, mais il existe de très nombreux cas de métastases cancéreuses sans reconstruction osseuse.

Les os plats (clavicule, sternum, omoplate, côtes) sont plus volontiers touchés par le myélome. Mais c'est là une nuance, car ceux-ci sont souvent le siège de métastases cancéreuses, et, d'autre part, le rachis, le bassin, les épiphyses fémorale et humérale sont parfois atteintes par le myélome.

Les analyses chimiques (calcémie, phosphatémie, phosphatasémie, calciurie, phosphaturie) donnent des résultats analogues dans les deux affections. Seule l'albumosurie de Bence Jones les différencie. Nous avons vu qu'elle avait une valeur de tout premier ordre pour affirmer le diagnostic de myélome multiple. Mais malheureusement elle est inconstante et son absence ne doit pas faire croire à une métastase cancéreuse.

D'où l'intérêt capital de la biopsie, ou mieux, de la ponction sternale (Carnot et ses collaborateurs), qui permettra d'affirmer s'il s'agit ou non de myélome multiple.

Dans certains cas le prélèvement histologique

pourra faire découvrir le cancer primitif (thyroïde : cas cité par Carnot ; rein : cas de Lubarch).

Mais dans d'autres cas la biopsie reste muette sur l'origine de la métastase : il en est ainsi dans l'observation de Welti, Huguenin et Placa, où le point de départ néoplasique reste inconnu.

Il est des cas en effet où l'on ne peut retrouver ni de noyau mammaire, ni de nodule thyroïdien, ni d'anomalie prostatique et rénale. Cet organe, par sa localisation profonde, doit être palpé minutieusement, mais souvent son atteinte n'a pu être vérifiée qu'à l'autopsie (Mlle Gauthier-Villars et Busser, Swynghedaw et Guénée).

Toutefois signalons que Bizard, Vandendorp et Carlier ont pu par pyélographie trouver l'origine rénale du cancer primitif.

En résumé, lorsqu'on ignore le cancer primitif, le diagnostic le plus difficile de la forme ostéoporotique des métastases néoplasiques diffuses est le myélome multiple. En dehors de l'albumosurie de Bence Jones, c'est la biopsie ou la ponction sternale qui découvrira l'affection.

Forme condensante.

Quant à la forme condensante de l'ostéose cancéreuse diffuse, elle pose en cas de néoplasme primitif ignoré deux diagnostics :

La maladie de Paget et la maladie marmoréenne d'Albers Schœnberg.

C'est la première affection que l'on discutera surtout.

En effet, il s'agit de malades âgés, qui se plaignent de douleurs osseuses. Les os les plus touchés sont les tibias, les fémurs, les clavicules, les humérus, le crâne, mais aussi les vertèbres lombaires et le bassin (Schmorl). Parfois l'on constate une hyperthermie locale (tibia) avec augmentation de l'indice oscillométrique.

La radio met en évidence un épaissement, un allongement et une incurvation des os longs. Ces derniers sont très flous, comme si le sujet avait bougé. Leur rebord est ondulé, leur architecture est bouleversée. La cavité médullaire est élargie, parfois invisible; dans certains cas la corticale diaphysaire est épaissie en fuseau. Enfin peu d'os sont atteints.

Les examens chimiques ne donnent que peu de renseignements, car habituellement, dans les deux affections, la calcémie est normale et la phosphatémie élevée. Cette dernière est parfois extrêmement haute dans la maladie de Paget.

Plus importants à considérer sont les troubles de l'état général. En effet, ceux-ci sont beaucoup plus accusés dans le cancer. C'est là un fait capital pour le diagnostic.

De plus, radiologiquement, dans les métastases néoplasiques condensantes, les os sont moins flous, ils sont éburnés et densifiés, les localisations de leurs lésions ne sont pas tout à fait identiques et notamment le tibia est moins fréquemment atteint.

Enfin on trouve très fréquemment un petit noyau prostatique jusque-là inaperçu, car bien souvent il n'y a pas d'histoire urinaire (Belot, Sicard, Van Bogaert et leurs collaborateurs).

Dans la règle, le diagnostic est donc fait par le toucher rectal, les caractères radiologiques, les troubles de l'état général. Mais dans certains cas le doute persiste et la biopsie est alors indispensable.

Il nous reste enfin à examiner le diagnostic de la forme hyperostosante de l'ostéose cancéreuse diffuse avec la maladie marmoréenne d'Albers Schöenberg.

Dans la règle, cette différenciation est facile. En effet, cette affection est héréditaire et familiale. Elle s'accompagne d'une opacité extrême des os, à un tel point que leur structure est invisible. Les épiphyses sont déformées en massue, les os longs ont un aspect rubané. Les troubles de l'état général ne sont pas comparables à ceux du cancer et l'on voit que ces deux affections sont d'une différenciation aisée.

En résumé, si l'on ignore le néoplasme primitif, le diagnostic de la forme ostéoporotique de métastases cancéreuses multiples est très difficile avec la maladie de Recklinghausen et surtout avec le myélome multiple.

La forme hyperostosante au contraire est plus aisément différenciable de la maladie de Paget.

Traitement

Nous n'insisterons pas sur le traitement prophylactique des métastases cancéreuses diffuses. Doit-on faire de la radiothérapie après l'ablation d'un cancer du sein? La question a été très discutée. Pour Costes, l'apparition des métastases osseuses semble favorisée par la radiothérapie ultrapénétrante, non influencée par des doses modérées et améliorée par une sorte de tyndallisation röntgenthérapique.

Leroux et Perrot distinguent des types favorables, dont le squirrhe, et des types défavorables où la radiothérapie est contre-indiquée. Actuellement la question est très controversée et très souvent on s'abstient d'un traitement préventif.

L'action curative de la röntgenthérapie, lorsque les métastases osseuses sont constituées, a été également très discutée.

Pour certains (Conrad) ce traitement est inefficace et l'ostéose cancéreuse n'est pas plus radiosensible que l'épithélioma primitif. Pour d'autres, au contraire, ce traitement donne d'excellents résultats. Bécclère signale la disparition des douleurs, la recalcification et une longue survie sous l'influence des rayons, et pense qu'il faut de bonne heure diagnosti-

quer les métastases osseuses, afin de les traiter le plus tôt possible. De nombreux auteurs partagent l'avis de Bécclère : Pfahler et O'Boyle, Pancoast, Quick, Holmes, Stern, Souques, Sicard, Haguenau et Costes, Belot, Solomon, Ledoux-Lebard, Coryn et Neumann, Marchal, Mallet, Souliè et Guy Albot, V. Carulla Riéra, ont signalé de grosses améliorations.

Un grand progrès a été accompli par la téléroentgenthérapie, c'est-à-dire par la radiothérapie à longue distance, à large champ, à dose minime. La belle observation de Trémolières et Lucien Mallet en fait foi.

Dans ce cas les douleurs atroces ont disparu ainsi que l'insomnie ; la malade, qui était grabataire, a repris ses occupations ; la recalcification radiologique est devenue manifeste et même la tumeur du sein a diminué.

La biopsie mammaire révéla non pas un aspect de cytolyse et de karyolyse comme il est habituel d'en rencontrer dans les néoplasmes fortement irradiés, mais une réaction fibro-conjonctive intense avec raréfaction de cellules néoplasiques.

Pour les auteurs, la roentgenthérapie a non seulement des effets tissulaires, mais aussi glandulaires. Elle doit agir sur l'hypophyse, la surrénale, les parathyroïdes et l'ovaire notamment. En effet, depuis ce traitement, les règles ont disparu et les auteurs pensent que ces troubles glandulaires sont pour une part dans l'amélioration constatée.

Mais les éléments hématopoïétiques sont également touchés par les rayons. Aussi il faut multiplier les

formules sanguines au cours du traitement pour éviter l'apparition d'une anémie grave aplastique, et on ne négligera pas de lutter contre la déglobulisation par la médication martiale, la méthode de Whipple, de Castle, et même par les transfusions sanguines.

En résumé la radiothérapie curative donne dans certains cas de bons résultats dans les métastases cancéreuses diffuses. Mais il est des formes (l'hyperostosante notamment) qui ne sont guère influencées.

La téléroëntgenthérapie constitue un progrès, semble mettre les cellules cancéreuses en sommeil sans provoquer des destructions massives et limitées et agit sur les glandes endocrines.

Mais il faut surveiller la formule sanguine et cesser le traitement à la moindre alerte.

Peut-être pourrait-on instituer cette thérapeutique préventivement, tous les six mois après l'ablation d'un cancer du sein, comme le préconisent de Gennes, d'Allaines et Gally, pour le myélome multiple.

Radiothérapie du myélome multiple.

Nous ne dirons que quelques mots sur le traitement du myélome multiple par les rayons.

Tous les auteurs insistent sur sa particulière radiosensibilité beaucoup plus grande dans l'ensemble que celle des métastases osseuses épithéliomateuses.

Néanmoins, il est des cas (Carnot) où la mort a été rapide et où la roëntgenthérapie est restée sans gros effet.

A l'opposé, citons la remarquable observation de de Gennes, d'Allaines et Gally, où le malade conserve un état général satisfaisant douze ans après la première atteinte. Les auteurs préconisent la téléroëntgenthérapie non seulement curativement, mais également préventivement tous les six mois, sans attendre l'apparition d'une nouvelle localisation.

Le myélome multiple est donc dans l'ensemble beaucoup plus radiosensible que les métastases cancéreuses épithéliomateuses et les survies sont dans l'ensemble beaucoup plus importantes.

Conclusions

L'expression d'ostéose cancéreuse diffuse mérite d'être appliquée aux cas de néoplasmes compliqués de métastases en nombre considérable au niveau du système osseux. Il s'agit le plus souvent de cancer du sein ou de la prostate.

L'évolution clinique est parfois marquée de crises douloureuses. L'affection peut aussi être insidieuse et révélée à l'occasion d'une fracture spontanée.

L'examen radiologique est significatif, avec ses multiples images claires ne laissant parfois intact que le contour de l'os, notamment au niveau du bassin, des vertèbres, des fémurs. Les zones distales, pieds et mains, sont respectées.

L'examen chimique du sang révèle généralement une hypercalcémie pouvant atteindre un taux double. On note souvent également une augmentation du taux du phosphore sanguin inorganique.

L'autopsie révèle parfois une hyperplasie parathyroïdienne.

Lésions osseuses, troubles du métabolisme du calcium, hyperfonctionnement des parathyroïdes forment, on le sait, la triade qui stigmatise l'ostéite fibro-géodique de Recklinghausen. Et l'on admet depuis Mandl que les lésions osseuses sont secondaires

à un adénome parathyroïdien et peuvent guérir après son extirpation. Hyperfonctionnement parathyroïdien, troubles calciques, puis ostéose diffuse, telle est la filiation admise dans cette affection.

Dans l'ostéose cancéreuse diffuse, cette filiation est discutable et un ordre inverse semble devoir être admis. C'est-à-dire que les altérations des parathyroïdes sont vraisemblablement secondaires à des troubles du métabolisme calcique, eux-mêmes succédant aux métastases osseuses.

La connaissance d'une observation complètement étudiée au point de vue anatomo-clinique, s'ajoutant aux quelques rares cas actuellement connus d'ostéose cancéreuse diffuse où les parathyroïdes ont été étudiées, resserre les liens que nous savons exister entre le fonctionnement de ces glandes, le métabolisme du calcium et certaines lésions du squelette.

Comme la maladie osseuse de Recklinghausen, ces cas d'ostéose cancéreuse permettent de discuter à propos de ces divers facteurs la filiation qui les régit, et comme cette filiation est différente pour les deux affections, on peut concevoir entre ces divers facteurs une réversibilité d'influence.

Vu :

LE DOYEN,
TIFFENEAU.

Vu :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
LEMIERRE.

Vu et permis d'imprimer :

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS,
ROUSSY.

Bibliographie

- ALBRIGHT, BAUER, AUB. — *J. Clin. Invest.*, 1929.
- ALBRIGHT, ELLSWORTH. — *J. Clin. Invest.*, 1929.
- ALBRIGHT, E. BLOMBERG, B. CASTLEMAN et E. D. CHURCHILL. — Hyperparathyroïdie, due à une hyperplasie diffuse de toutes les parathyroïdes plus qu'à un adénome de l'une d'entre elles. (*Archiv. of Int. med.*, N° 3, sept. 1934).
- ALBRIGHT, COPE, E. BLOMBERG. — Etudes sur la physiologie des glandes parathyroïdes. Complications rénales de l'hyperparathyroïdie. (*The Amer. Journ. of the medical sciences*, janv. 1934).
- ALBRIGHT, W. BAUER, D. CLAFLIN, J. R. COCKRILL. — Studies in parathyroid, physiology, effect of phosphate, investigation in clinical hyperparathyroidism. (*J. Clin. Investigation*, 1932, March).
- ANSELMINO et HOFFMANN. — Ueber die Wirkung von Hypophysen vor derlappen extrakten auf den Blutkalkspiegel. (*Klin. Wochschrft*).
- ANSELMINO, HOFFMANN et HEROLD. — Ueber die parathyreotrope Wirkung von Hypophysen vorderlappen extrakten. (*Klin. Wochschrft*, 13 janv. 1934).
- BACACOCLOGLU, RACLEANU, VASILESCO. — Généralisation osseuse d'un cancer primitif du sein. (*Gaz. Méd. Fr.*, juin 1934).
- BARAK. — Röntgentherapie dans les métastases carcinomateuses osseuses. (*Med. Klinik*, 14 juin 1935).

- BARR, BULGER et DIXON. — Hyperparathyroidism. (*Journal Amer. Ass.*, 23 mars 1929).
- BARR et BULGER. — The clinical syndrom of hyperparathyroidism. (*A. J. of sciences*, 1930).
- BAUER, AUB, ALBRIGHT. — Study of the bone trabecula as a readily available reserve supply of calcium. (*The J. of exp. med.*, 1929).
- BELLIDA. — Doctrine actuelle de la sécrétion interne parathyroïde. (*Ann. de Sciences méd.*, nov. 1926).
- BELOT, GASTAUD et LEPENNETIER. — Altérations osseuses et néoplasme prostatique. (*Bull. Mém. Soc. radiol.*, mai 1924).
- BELOT et LEPENNETIER. — Métastases osseuses des cancers du sein. (*J. de radiol. et d'électr.*, 1925).
- BEN-RAIS (H.). — Dyshématopoïèse et cancer ; anémie splénique, formes cliniques des tumeurs secondaires des os. (*Thèse de Lyon*, 1925-1926).
- BÉRARD et ALAMARTINE. — Les glandules parathyroïdes et leurs tumeurs. (*Lyon chir.*, mai 1909).
- BÉRARD, MARTIN, PONTIUS. — Sur la nature de l'ostéose cancéreuse diffuse et le rôle des parathyroïdes dans sa constitution. (*Bull. Ass. Fr. Et. Cancer*, février 1936).
- BÉRARD et HENRI. — La tétanie parathyréoprive. (*Congrès Fr. de médecine*, 1936).
- BERNARD (Etienne), BOYER, PORGE et Mlle GAUTHIER-VILLARS. — Métastases osseuses d'un cancer du sein avec hypercalcémie et hyperplasie parathyroïdienne. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp.*, 22 mars 1937).
- L'action ou la réaction des parathyroïdes dans l'ostéose cancéreuse diffuse. (*Presse Médic.*, juillet 1935).
- BIZARD, DANDENDORP, CARLIER. — Métastases multiples osseuses d'un cancer du sein. (*Echo Méd. Nord*, 1937).

- BODANSKY, BLAIR, JAFFE. — Experimental Hyperparathyroidism in guinea pigs leading to osteitis fibrosa. (*Journ. of biol. chem.*, 1930).
- BODANSKY, JAFFE. — Parathormone overdosage and serum calcium and phosphorus in experimental chronic hyperparathyroidism leading to osteitis. (*Journ. of biol. chim.*, 1931).
- BOURGOIS P. — Rôle des glandes parathyroïdes en pathologie. (*Arch. Intern. de Neurologie*, t. I, avril 1932).
- Recherches récentes sur le rôle des glandes parathyroïdes en pathologie. (*La Vie Méd.*, 10 avril 1932).
- BOURGUIGNON C. — La chonaxie dans l'hypo et l'hyperparathyroïdie. (*Journ. Méd. Franç.*, janvier 1932).
- BRECHOT et PERCOLA. — *Bull. Mem. Soc. Nat. Chirurgie*. 1933.
- BRÜLL (L.). — Congrès de Médecine, 1930.
- BRÜLL, POVERMAN, GARIN. — Contribution à l'étude du métabolisme du calcium. *Revue belge Sc. méd.*, nov. 1931).
- BRUNSWIG (A.). — Réaction de l'os à l'envahissement par cancer : étude pathologique et expérimentale. (*Surgery Gynec. and Obst.*, sept. 1936).
- CALVET. — Les tumeurs malignes secondaires des os (*Encycl. Méd. chir.*).
- Les myélomes. (*Ibid.*).
- CANTAROW. — Calcium metabolism and calcium therapy. (Lea et Febiger, Philadelphia, 1925).
- CARNOT. — Métastases osseuses néoplasiques. (*Clin. Méd. Hôtel-Dieu*, 1925).
- CARNOT, CACHERA et Mlle TISSIER. — Un cas de myélome multiple. (*Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp.*, janvier 1936).

- CARPENTIER (P.-H.). — Contribution à l'étude de l'action de la parathyroïde. (*Le Scalpel*, 26 mai 1934).
- CARULLA-RIERA (V.). — Sur la carcinose métastatique des os et les résultats favorables de son traitement par les radiations. (*Medica*, juil. 1934).
- CAYLOR et NICKEL. — Myélome multiple simulant l'hyperparathyroïdie. (*Ann. of Surgery*, juin 1933).
- CHARBONNEL et L. MASSÉ. — Cancer secondaire généralisé à tout le squelette. (*Gaz. hebd. des Sc. méd.*, 19 mai 1929).
- CHEVASSU. — *Thèse pharmacie*, Lyon 1936.
- CHRISTELLER. — Vergleichend pathologische zur Rachitis und ostitis fibrosa. (*Berl. Klin. Woch.*, 1920).
- COLLIP. — *J. of. biol. chem.*, 1925.
- *Médecine*, 1926.
- COLLIP et CLARK. — *J. of Biol. Chem.*, 1926.
- COLLIP et THOMSEN. — *Physiological review*, 1932.
- CONRAD. — Les métastases osseuses. (*C. de Radiol.*, mai 1933).
- CORYN. — Congrès Fr. de Médecine, 1936.
- COSTE. — Cancer vertébral. (*Thèse Paris*, 1925 ; Librairie Arnette).
- DECOURT (J.). — Ostéopathies de carence et parathyroïdes. (*Le Progrès Méd.*, déc. 1933).
- L'hyperparathyroïdie. (*Le Docum. méd.*, mars 1935).
- Discussion à propos de notre communication. (*Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp.*, 1935).
- DELATRE, VINCENT, LEBLOND, BATTEUR. — Etude anatomique et histologique des parathyroïdes. (*Journal Sc. méd. Lille*, août 1931).
- DELBET et HERRENSCHMIDT. — A propos de la perméation. Mode d'extension des cancers du sein. (*Bull. Ass. fr. Cancer.*, février 1920).
- DELBET. — Sur les épithéliomas secondaires des os. (*Ass. Fr. Et. Cancer*, 1925).

- DUCUING, MILESTZKY et MARQUES. — Documents pour l'étude de l'ostéose cancéreuse diffuse et du syndrome sanguin d'anémie myélogénique. (*Toulouse Méd.*, 1937).
- DUPONT. — L'ostéopétrose. (Lyon, 1930).
- DUVOIR, LAYANI, PAUTRAT. — Phosphatases sanguines et maladies osseuses. (*Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1935).
- ENSELME et CHARLIN. — De l'interprétation de la calcémie en clinique ; essai de classification pathogénique des ostéopathies. (*Lyon Méd.*, 1935).
- ERDHEIM. — Rachitis und Epihelkörperchen (monog. aus dem Kaiserlichkönig. Hof und Staats bruck, 1906).
- EVANS. — Present position of our knowledge of anterior pituitary punction. (*J. of Am. med. Ass.*, 1933).
- FOLLIASSON (A.), L. MENCIÈRE. — Métastases osseuses généralisées dans un cancer du sein. (*Ann. d'Anal. path.*, juin 1931).
- FOUQUIER (A.). — Les principales acquisitions récentes sur les parathyroïdes. (*La Clinique*, juin 1932).
- FRANCO (L.). — Les parathyroïdes (anatomie, physiopathologie, chirurgie des parathyroïdes). (*Thèse de Paris*, 1934 ; Arnette).
- GARNIER et CATHALA. — Cancer généralisé du squelette secondaire à un cancer du sein. (*Bull. Ass. Fr. Et. du Cancer*, 19 avril 1926).
- GENNES (de), D'ALLAINES, GALLY. — *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp.*, 24 janv. 1934.
- GLEYS. — *C. R. Soc. biol.*, 1891.
- GOLD (E.). — Echanges calciques ; appareil thyroïdien et squelette. (*Wiener Klin. Wochsch.*, 20 oct. 1933).
- GREENWALD et GROSS. — *J. Biol. chem.*, 1926.
- GRÉGOIRE. — De l'influence de la parathyroïdectomie sur la calcémie. (*Journ. Chir.*).

- GUILLAUMIN (O.). — Les renseignements fournis par l'examen du sang dans les troubles de l'ossification. (*Ann. therap. biol.*, 15 mai 1935).
- GUTMAN (A.), P. SWENSON et B. PARSONS. — Le diagnostic différentiel de l'hyperparathyroïdisme. (*The Journ. of Am. Med. Ass.*, 14 juil. 1934).
- HANKE. — L'implantation de parathyroïdes dans la tétanie parathyroïdienne. (*Arch. f. Klin. Chir.*, 8 juin 1932).
- HANSON. — Physiologie de la parathyroïde. (*The J. A. M. A.*, juil. 1935).
- HARBITZ. — On tumors of the parathyroids glands. (*J. of Med. research.*, 1915).
- HELLNER. — Les métastases osseuses des tumeurs malignes. (*Chir. u. Orthop.*, Berlin 1935).
- HERNANDEZ (E.). — Influencia probable del dishiperparatiroidismo en la patogenia de las astenia y de las ptosis. Relaciones entre paratiroides y suprarrenales. (*Progr. de la clin.*, août 1932).
- HERTZ et KRAUES. — Parathyreotropic action of the anterior pituitary. Histological evidence on the rabbit. (*Endocrinology*, May-Jun 1934).
- HIGGINS et SHEARD. — The effects of selective solar irradiation on the parathyroid glands. (*Am. Journ. of Physiol.*, 1928).
- HOUDARD et MOUCHET. — Considérations sur les difficultés du diagnostic des lésions multiples du squelette.
- HOUSSAY, BIASOTTI et GONZALEZ. — *C. R. Soc. Biol.*, 1930.
- HOUSSAY, SAMMARTINO. — Les parathyroïdes dans l'insuffisance hypophysaire et pancréatique. (*Soc. biol. Buenos-Ayres, Compte Rendu*, 1933).
- HUGUENIN, TRUBAUT, MILLOT. — *Bull. Ass. Fr. Et. Cancer*, mars 1936.

- JAFFE, BODANSKY, BLAIR. — *Proc. Expl. Biol. and Med.*, 1930.
- JAFFE (H. L.). — Experimental studies in chronic hyperparathyroidism. (*Libmann Anniv.*, Bols, 1932).
- JAFFE, BODANSKY et BLAIR. — Influence de l'âge et de la durée du traitement sur la production et sur la guérison des lésions osseuses dans l'hyperthyroïdisme expérimental. (*The J. of Exp. Med.*, jan. 1932).
- JOHNSON. — Hyperparathyroidisme expérimental. Ostéite fibreuse du rat. Ostéite fibreuse des jeunes chiens. Influence de l'emploi d'ergostérol irradié, p. 776. (*The Am. J. of Med. Sc.*, 1932).
- Hyperparathyroïdie chronique expérimentale. (*The Am. J. of Med. Sc.*, juin 1932).
- Experimental chronic hyperparathyroidism osteitis, fibrosa, produced in rats. (*Am. J. Sc.*, juin 1932).
- JOHNSON et WILDER. — *The Am. J. Med. Sc.*, 1931.
- JUNG (A.). — Physiologie des glandes parathyroïdes. (*Strasbourg Méd.*, sept. 1932).
- Chirurgie des parathyroïdes (*Cong. Fr. Chir.*, 1933).
- L'hyperparathyroïdisme et son traitement chirurgical. (*Journ. de Chir.*, oct. 1933).
- L'hyperparathyroïdisme (*XLII^e Cong. Ass. Fr. Chir.*, Paris, oct. 1933).
- KAPLAN. — Un cas de métastase squelettique généralisée. (*The A. J. of Surg.*, avril 1932).
- KLEMPERER. — Hyperplasie para-thyroïdienne et destruction osseuse dans un cas de carcinomatose généralisée. (*Surg. Gyn. and Obst.*).
- KURSKAWA. — Histologic studies of normal and pathological human parathyroid glands. (*J. of Am. Med. Ass.*, 1925).

- LABBÉ (M.), BOULIN, BEZANÇON (J.), UHRY, PETRESCO. — Métastases osseuses multiples au cours d'un cancer du sein. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. de Paris*, juin 1931).
- LABORDE (S.), JOUVEAU-DUBREUIL, ROQUES (A.). — Lésions osseuses multiples chez une femme opérée d'un cancer du sein. (*Bull. Ass. Fr. Et. Cancer*, 21 déc. 1925), et discussion Roussy, Leroux, Bécclère, Delbet.
- LABORDE (S.), JOUVEAU-DUBREUIL et BERTILLON. — Deux nouvelles observations de lésions multiples des os. (*Bull. Ass. Fr. Et. Cancer*, janv. 1926).
- LANG et HAUPL. — *Virchows Arch.*, 1926.
- LANGERON, MARTIN, GUICHARD. — Considérations anatomo-cliniques sur les myélomes multiples des os. (*Lyon Méd.*, juin 1933).
- LENORMANT, WILMOTH, PERGOLA. — *Presse Méd.*, 21 mars 1934.
- LERICHE (R.), JUNG (A.). — Effets histologiques de la ligature des artères thyroïdiennes sur les glandes parathyroïdes chez le chien. (*Presse Méd.*, 18 fév. 1933).
- LERICHE (R.), JUNG (A.), WORINGER (E.). — Effets de la résection du ganglion sympathique cervical supérieur sur les glandes parathyroïdes chez le chien. (*Presse Méd.*, juill. 1932).
- LERICHE (R.), JUNG (A.). — Effets histologiques de la ligature des artères thyroïdiennes sur les glandes parathyroïdes chez le chien. (*Presse Méd.*, 18 fév. 1933).
- Les signes rénaux de l'hyperparathyroïdisme. Lithiase et pyélonéphrite. (*Presse Méd.*, 20 mai 1936).

- LERICHE (R.), JUNG (A.), DUPERTUIS (S.). — Recherches sur la surcharge calcique de l'appareil cardiovasculaire dans l'hyperparathyroïdisme expérimental. (*Presse Méd.*, 12 sept. 1936).
- LIÈVRE. — L'ostéose parathyroïdienne et les ostéopathies chroniques. (*Thèse Paris*, 1932, voir biblio. complète).
- Le rôle des parathyroïdes en pathologie. (*Ann. de Thérapie Biol.*, 15 janv. 1934).
- LIFSCHITZ. — Diagnostic radiologique des tumeurs des os. (*Th. Paris*, 1925).
- LLOYD. — A case of hypophyseal tumor with associated tumor like enlargements of the parathyroides and islands of Langerhans. (*Bull. John Hopkins Hosp.*, 1929).
- LOEWY (G.). — Dérivation totale de la bile hors du tube digestif. Hypertrophie des parathyroïdes, ostéomalacie. (*Presse Méd.*, nov. 1931).
- LOMBARD et LE GENISSEL. — *Bull. Soc. Nat. Chir.*, mars 1935.
- MAC CALLUM et VOEGTLIN. — *Journ. Exp. Med.*, 1909.
- WILLIAM Mc CANN. — Parathyroid Therapy. (*The J. A. M. A.*, févr. 1927).
- Mc CANN (S.). — Diuretic action of Parathyroid extract collip in certain edematous patients. (*The J. A. M. A.*, janv. 1928).
- MACH (R.) et MACH (Mme). — Myélome multiple simulant des métastases néoplasiques des os. (*Bull. Soc. Méd. Hôp.*, févr. 1935).
- MACH et KLAGES. — Les anémies cancéreuses myélogènes. (*Presse Méd.*, juin 1930).
- MANDL. — *Arch. Klin. Chir.*, 1926.
- MANDL et UEBELHOR. — *Zentrbl. f. Chir.*, 1933.
- MANN (F.). — Les relations des parathyroïdes et de l'appareil insulaire. (*Endokrinologie*, juin 1934).

- MARCHAL (Georges), MALLET (L.), SOULIÉ (P.), ALBOT (Guy). — Métastases néoplasiques simulant un myélome multiple des os. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 15 fév. 1935).
- MARINE. — Parathyroïd. hypertrophy and hyperplasia in fowls. (*Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1913).
- MARESCH. — *Frankf. Zeitschr. f. Pathol.*, 1931.
- MASSIÈRE. — Les parathyroïdes et les divers syndromes parathyroïdiens. (*Journ. Méd. Bordeaux*, 30 janv. 1933).
- MEYERDING, CARMAN, GARVIN. — Metastasis to the bones from carcinoma of the breast. (*Radiology*, déc. 1925).
- MEYERDING. — Radiothérapie des tumeurs des os. (*Journ. of Bone a. Surg.*, juillet 1936).
- MOCQUOT, HERRENSCHMIDT, WORMS. — Métastases diffuses du squelette chez des malades atteintes du cancer du sein. (*Bull. du Cancer*).
- MOLINEUS. — Ueber die Wirkung von Hypophysen vorderlappenextrakten. (*Arch. den Blutkalkspiegel, Klin. Woch.*, janv. 1934).
- NABIAS (De). — Traitement des métastases osseuses par la curiethérapie. (*Bull. Ass. Fr. Etudes Cancer*, 1926).
- NONIDEZ et GOODALE. — *Am. J. Anat.*, 1927.
- OBERLING et GUÉRIN. — Lésions d'ostéite fibreuse chez la poule avec hypertrophie des parathyroïdes. (*C. R. Soc. Biol.*, 1933).
- Nouvelles recherches sur les ostéites par carences chez les poules. (*Ibid.*).
 - Les modifications des parathyroïdes dans les ostéites par carence chez les poules. (*C. R. Ass. des Anat.*, 1933).
 - Ostéite par carence chez les poules maintenues en cage. (*Ann. Anat. Path.*, févr. 1934).

- OBERNDORFER, HENKE, LUBARSCH. — Handbuch der Pathologischen anatomieinneren männlichen geschlechts organe, 1931.
- OKKELS (H.). — Les parathyroïdes. (*Act. Scient. et Indust.*).
- OLMER (J.) et PAILLAS (J.). — *Presse Méd.*, 9 sept. 1936.
- OLSEN. — Metabolism of calcium in hyperparathyroidism.
- PARHON (C. I.). — Aperçu général sur la pathologie, la physiologie et la biologie des glandes parathyroïdes. (*Congr. d'Oradea*, sept. 1928).
- Recherches sur la teneur en lipides des parathyroïdes chez quelques espèces animales. (*Soc. Biol. de Jassy*, 1933).
- PARHON (C. I.), CERNAUTZEANU-ORNSTEIN (E.). — Influence de l'extirpation d'une parathyroïde externe sur la teneur en lipides de la glande symétrique restée en place. (*Soc. Biol.*, févr. 1932).
- Action de l'adrénaline sur les lipides des cellules parathyroïdiennes. (*Bull. Soc. Roum. Neurol., Psychiat., Psychol. et Endocrin.*, 1934).
- PARHON (C. I.) et TROFIRNOV (E.). — Sur les lipides des cellules parathyroïdiennes dans certaines conditions expérimentales, particulièrement en rapport avec les variations de l'équilibre endocrinien. (*Soc. de Biol. de Jassy*, avril 1933).
- PAUTRAT. — *Thèse Paris*, 1935 (Librairie Arnette).
- PALIOS. — Epithélioma du sein et lésions osseuses multiples. (*Rev. Chir.*, sept. 1931).
- PARISOT (L.) et RICHARD. — Traité d'endocrinologie. Les parathyroïdes et le thymus. (*Bruxelles Méd.*, 1927).

- PASTEUR-VALLERY-RADOT, STEHEHM (J.), GAUTHIER-VILLARS (P.). — Epithélioma primitif du rein cliniquement latent avec métastases osseuses multiples. (*Ann. d'Anat. Path.*, juin 1929).
- PAVIOT (J.), GUICHARD (A.) et PLAUCHU (M.). — Sur une forme particulière du cancer secondaire des os. Les anémies cancéreuses avec myélémie. (*Journ. Méd. Lyon*, janv. 1935).
- PERGOLA. — Etude synthétique de l'hyperparathyroïdisme expérimental. (*Presse Méd.*, sept. 1933).
- Syndromes myo-parathyroïdiens simples ou associés. (*Thèse Paris*, 1936).
- PETRESCO (M.), UHRY (P.). — Généralisation osseuse d'un épithélioma mammaire. (*Ann. d'Anat.*, juill. 1931).
- PEYRON. — Encycl. médico-chir. (*Cancer*).
- PINELLI (L.), GUCIELMI (G.). — Carcinose osseuse métastatique secondaire à une seminome d'un testicule retenu dans la cavité abdominale. (*La Chirurgia degli Organi di Movimento*, nov. 1935).
- PONTHUS et BONHEMER. — Métast. oss. et troubles paracancéreux. (*Lyon Méd.*, 1935).
- PONTHUS (M.). — L'ostéose cancéreuse diffuse (signes radiologiques, aperçu pathogénique). (*Bull. et Mém. Soc. Radio. Méd. Fr.*, avril 1936).
- PONTHUS (P.). — L'ostéose cancéreuse diffuse — signes radiologiques — aperçu pathogénique. (*Centre Méd.*, juin 1936).
- PROUST. — Le traitement radiothérapique des métastases osseuses du cancer du sein. (*Bruxelles Méd.*, nov. 1928).
- RIVOIRE. — Les acquisitions nouvelles de l'endocrinologie, 3^e éd.

- Les corrélations hypophyso-endocriniennes; hypophyse et parathyroïdes. (*Presse Méd.*, avr. 1935).
- ROSOF. — *Journ. Exp. Zool.*, 1934.
- ROUQUÈS (L.). — Myotonie atrophique et insuffisance parathyroïdienne. (*Ann. de Méd.*, janv. 1932).
- ROUSSY et LABORDE (S.). — A propos de la radiothérapie post-opératoire dans les cancers du sein. (*Bull. Ass. Fr. Et. Cancer*, juill. 1924).
- ROUSSY et LEROUX. — A propos des métastases dans les cancers irradiés. (*Ibid.*, juin 1924).
- RUSSEL, WILDER IM.), LLEVELYN, HOWEL (P.). — Etiologie et diagnostic de l'hyperparathyroïdie. (*J. of A. M. A.*, févr. 1935).
- SABADINI, MONTPELLIER, CHECHAN. — *Presse Méd.*, 28 mars 1936.
- SAINTON (P.). — Les syndromes parathyroïdiens. (*Paris Méd.*, mai 1931).
- Hyperparathyroïdie et syndrome osseux. (*J. Méd. France*, 1932).
- Les syndromes parathyroïdiens. (Clin. Méd. Hôtel-Dieu, leçons du dimanche). (*Les Sciences Méd.*, 30 nov. 1934).
- L'hyperparathyroïdie. (*Paris Méd.*, juill. 1935).
- SALVESEN. — The function of the parathy. (*J. of Biol. Chem.*, 1923).
- SCHWARTZ et NADAUD. — Carcinomatose secondaire osseuse généralisée. (*Journ. de Radiol. et d'Electr.*, 1931).
- SHEARD, HIGGINS et FOSTER. — *Am. Journ. of Physiol.*, 1930.
- SCHMORL. — *Deutschs. Pathol. Ges.*, 1926.
- SCHOW et VAN DYKE. — Effect of hypophysectomy on the incisors of the rat. (*Proceed. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 1931).

- SHELLING. — The parathyroids in health and disease, 1935.
- SICARD, HAGUENAU, COSTE. — *C. R. Soc. Neurol.*, juillet 1924.
- SCHLAGENHAUFER. — Parathyreoidestumoren. (*Wien. Klin. Woch.*, 1915).
- SMITH. — Disabilities caused by hypophysectomy and their repair. (*The J. of A. M. A.*, 1927).
- SNAPPER. — Rapports entre les parathyroïdes et le squelette. (*Congrès de Médecine*, 1936).
- SOLCARD, ROLLAND, QUERANGAL DES ESSARTS. — Carcinomatose osseuse généralisée consécutive à un cancer du sein. (*Ann. d'Anat. Path.*, mai 1932).
- SWYNGHEDAUW (E.) et QUENÉE. — Tumeur paranéphrétique latente avec métastases osseuses multiples. (*Soc. Méd. du Nord*, mars 1934 ; *Soc. Méd. du Nord*, mai 1934).
- TABANELLI (M.). — Recherches sur les rapports entre sympathique, calcémie et parathyroïdes ; étude clin. et exp. (*Arch. Italiennes Chir.*, oct. 1934).
- TAVERNIER. — Les tumeurs secondaires des os du bassin. (*Lyon Chirurgical*, 1931).
- TCHISTOWITSCH et KOLESNIKOFF. — Multiples diffuses myelom mitreichlichen Kalk metastasen in den Lungen u. andere Organe. (*Virchow's Arc.*, 1909).
- THEVENIN. — *Thèse Montpellier* (1933).
- THOMSON et KEILLER. — Skeletal Mestatastases from breast cancer. (*Surg. Gyn. and Obst.*, Chicago, 1924).
- TISDALL. — *Journ. of Biol. Chem.*, 1923.
- TRÉMOLIÈRES et MALLET (L.). — Cancer du sein généralisé au squelette traité par téléroentgenthérapie. (*Paris Méd.*, oct. 1937).

- TYSON et GUTMAN. — Calcium sérique, phosphore inorganique et activité de la phosphatase dans l'hyperparathyroïdisme ; la maladie de Paget, le myélome multiple et la maladie néoplasique des os. (*Arch. of Intern. Med.*, février 1936).
- VALLERIX, PENAU (H.), PARTURIER (G.). — Note sur les syndromes parathyroïdiens. (*Journ. des Sc. Méd. Lille*, 1934).
- VAN BOGAERT, VAN CAUTEREN et SCHERER (H. J.). — La forme ostéoplastique généralisée des métastases du cancer prostatique. (*Presse Méd.*, nov. 1936).
- VASALE et GENERALI. — *Arch. Ital. de Biol.*, 1900.
- VIENNOIS. — Contribution à l'étude de l'ostéose cancéreuse diffuse. Signes radiologiques, aperçu pathologique. (*Th. Lyon*, 1935-1936).
- WEILL (M. P.) et GUILLAUMIN. — *Congrès de Méd.*, 1930.
— L'histoire merveilleuse de l'hyperparathyroïdie. (*Gaz. Méd. de France*, janv. 1932).
- WEBER et BRANDT. — Sur la régression spontanée de métastases cancéreuses dans l'os. (*Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen*, nov. 1935).
- WEISSENBAACH (R. J.), DURUPT. — Recherches du dysfonctionnement parathyroïdien par l'interférométrie. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1932).
- WELLBROCK (L. A.). — The occurrence of accessory parathyroid glands. (*J. A. M. A.*, juin 1929).
- WELTI. — *Congrès de Chir.*, 1933.
— La chirurgie des parathyroïdes. (*J. de Chir.*, oct. 1933).
- WELTI, HUGUENIN, PLACA. — Aspect radiolog. d'ostéite fibro-kystique du bassin avec hypercalcémie et lésions d'hyperplasie parathyroïdienne par métastase d'épithélioma. (*Bull. Ass. Fr. Et. Cancer*, 1935).

WILDER, HIGGINS et SHEARD. — *Annals Internat. Méd.*, 1935.

WILDER et HOWELL. — Etiologie et diagnostic de l'hyperparathyroïdie. Revue de 135 cas contrôlés. (*Th. J. of Am. Med. Assoc.*, février 1936).

WINTERSTEIN. — Traitement de la crise parathyroïdienne par l'A. T. 10. (*München. Mediz. Wochschr.*, 22 décembre 1933).

